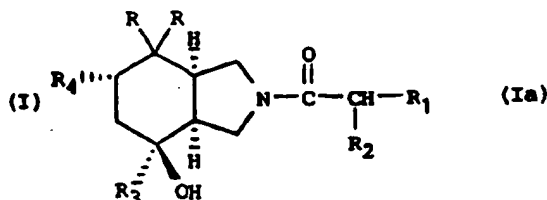
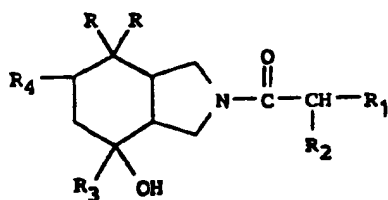




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 209/44, A61K 31/40, C07D 409/06, 401/06</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/16939</b> <b>(43) Date de publication internationale: 6 juin 1996 (06.06.96)</b>
<p><b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR95/01577</p> <p><b>(22) Date de dépôt international:</b> 29 novembre 1995 (29.11.95)</p> <p><b>(30) Données relatives à la priorité:</b>  94/14345                      30 novembre 1994 (30.11.94)      FR</p> <p><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p><b>(72) Inventeurs; et</b>  <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ACHARD, Daniel [FR/FR]; 26, rue Adrien-Tessier, F-94320 Thiais (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Théodore-de-Banville, F-91120 Palaiseau (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 75, rue du Javelot, F-75013 Paris (FR).</p> <p><b>(74) Mandataire:</b> LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p><b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).</p> <p><b>Publiée</b>  <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>  <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>

**(54) Title:** PERHYDROISOINDOLE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF SUBSTANCE P**(54) Titre:** DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P**(57) Abstract**

New perhydroisoindole having the general formula (I) wherein  $R_1$  is optionally substituted phenyl or is cyclohexadienyl, naphthyl, indenyl or mono or polycyclic heterocyclyl, saturated or unsaturated 5 to 9C and optionally substituted,  $R_2$  is H or halogen, OH, alkyl, amino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkyloxy, alkylthio, acyloxy, carboxy, alkyloxycarbonyl, dialkylaminoalkyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, amino or acylamino,  $R_3$  is phenyl optionally substituted in position -2 by a radical alkyl or alkyloxy 1 or 2C or by OH or F, or disubstituted by  $CF_3$ , and  $R_4$  is an alkyl radical containing 1 or 2C substituted by halogen or CN,  $N_3$  or -NHCN, and the radicals R which are similar or different represent H, alkyl or phenyl, in their isomer forms having the structure (Ia) or mixtures thereof, optionally their salts when they exist and preparation thereof. The new derivatives of the invention are particularly useful as antagonists of substance P.

(57) Abrégé

Nouveaux dérivés de perhydroisindole de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente phényle éventuellement substitué ou représente cyclohexadiényle, naphthyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé 5 à 9C et éventuellement substitué, R<sub>2</sub> est H ou halogène, OH, alcoyle, amino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyl, benzyloxy-carbonyl, amino ou acylamino, R<sub>3</sub> représente phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy 1 ou 2C ou par OH ou F, ou disubstitué par CF<sub>3</sub>, et R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 ou 2C substitué par halogène ou CN, N<sub>3</sub> ou -NHCN, et les radicaux R identiques ou différents représentent H, alcoyle ou phényle, sous leurs formes isomères de structure (Ia) ou leurs mélanges, éventuellement leurs sels lorsqu'ils existent et leur préparation. Les nouveaux dérivés selon l'invention sont particulièrement intéressants comme antagonistes de la substance P.

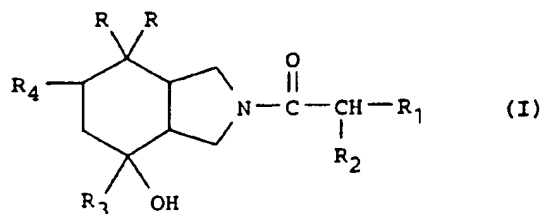
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

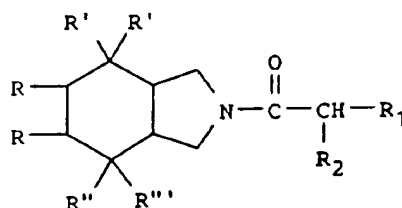
## DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du perhydroisoindole de formule générale :



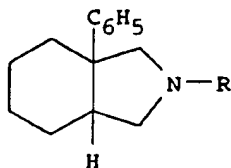
ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, qui antagonisent les effets de la substance P et sont de ce fait particulièrement intéressants dans les domaines thérapeutiques où cette substance est connue pour intervenir.

- 10 Dans la demande de brevet européen EP 429 366 et la demande internationale WO 93 21155 ont été décrits des antagonistes de la substance P de structure :



- 15 dans laquelle les symboles R sont hydrogène ou forment ensemble une liaison, les symboles R' sont des radicaux phényle éventuellement substitués, les symboles R'' et R''' forment ensemble un radical oxo ou représentent l'un un radical phényle éventuellement substitué et l'autre un radical hydroxy, et les symboles R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent diverses substitutions. Une partie de ces produits manifeste peu
- 20 d'activité dans des tests de binding utilisant des cellules humaines lymphoblastiques en culture.

Dans le brevet américain 4 042 707 avaient été décrits des produits dérivés de l'isoindole de formule générale:



5 ayant une activité opiacée. Ces produits n'ont pas d'activité vis-à-vis de la substance P.

Dans la formule générale (I) :

- le symbole  $R_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino),  
 10 d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués (par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec  
 15 l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle  
 20 peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphthyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le  
 25 soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,

- le symbole  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, amino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy,

alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle ou acylamino,

- le symbole  $R_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, hydroxy ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des radicaux trifluorométhyle, et

- le symbole  $R_4$  représente un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par un atome d'halogène ou par un radical cyano, azido ou cyanamido, et

- 10 - les symboles  $R$  sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou phényle.

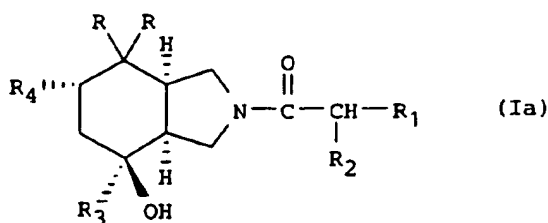
Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

- 15 Lorsque  $R_1$  ou  $R_4$  contient un atome d'halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

- Lorsque  $R_1$  représente un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, à titre d'exemple il peut être choisi parmi thiényl, furyl, pyridyl, dithiényl, indolyl, isoindolyl, benzothiényl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, ou naphtyridinyl.
- 20

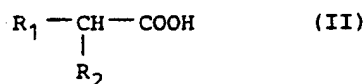
- Lorsque  $R_1$  représente phényle substitué par une chaîne portant un hétérocycle, ce dernier peut être choisi parmi pyrrolidinyl, morpholino, pipéridinyl, tétrahydropyridinyl, pipérazinyl, thiomorpholino.
- 25

Par ailleurs, les produits de formule générale (I) présentent différentes formes stéréoisomères, il est entendu que les formes racémiques et les formes stéréoisomères de structure :



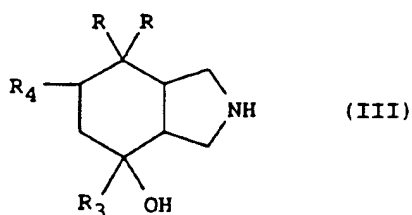
ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention. De plus, lorsque le symbole  $R_2$  est autre que l'atome d'hydrogène, la chaîne substituée sur l'isoindole présente un centre chiral, il est entendu que les formes stéréoisomères (R) ou (S) et leurs mélanges font partie de la présente invention.

Selon l'invention les dérivés du perhydroisoindole de formule générale (I) peuvent être obtenus par action de l'acide de formule générale :



10

ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :



15 dans laquelle les symboles  $R$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment, puis, lorsque  $R_4$  est un radical azidoalcoyle, transforme éventuellement ce radical en un radical cyanoaminoalcoyle.

Il est entendu que, les radicaux amino, alcoylamino ou carboxy contenus dans  $R_1$  et/ou  $R_2$  sont de préférence préalablement protégés. La protection s'effectue par tout groupement compatible, dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience

20

Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

A titre d'exemple,

- 5 - les groupements amino ou alcoylamino peuvent être protégés par des radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, t.butoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, chloracétyle, trityle, benzhydryle, benzyle, allyle, formyle, acétyle, benzyloxycarbonyle ou ses dérivés substitués ;
- 10 - les groupements acides peuvent être protégés par des radicaux méthyle, éthyle, t.butyle, allyle, benzyle, benzyle substitué ou benzhydryle.

De plus, lorsque les produits de formule générale (II) portent des radicaux hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical. La protection s'effectue selon les méthodes habituelles, par exemple par un radical acétyle, trialkoysilyle, benzyle, sous forme d'un carbonate par un radical -COORa dans lequel Ra est un radical alcoyle ou benzyle ou sous forme de dérivé carbonylé ou carboxylé.

Il est également entendu que la stéréochimie du dérivé de l'isoindole de formule générale (III) est semblable à celle décrite précédemment pour les dérivés de formule générale (I).

Lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé réactif de l'acide de formule générale (II), on opère avantageusement au moyen du chlorure d'acide, de l'anhydride, d'un anhydride mixte ou d'un ester réactif dans lequel le reste de l'ester est un radical succinimido, benzotriazolyl-1 éventuellement substitué, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

La réaction s'effectue généralement à une température comprise entre -40 et +40°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), un hydrocarbure (toluène par exemple), un éther (tétrahydrofurane,

dioxanne par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un amide (diméthylacétamide, diméthylformamide par exemple), ou une cétone (acétone par exemple) ou dans un mélange de ces solvants, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée  
5 comme par exemple la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkcoylamine (notamment triéthylamine, diisopropyléthylamine) ou tel qu'un époxyde (oxyde de propylène par exemple). Il est également possible d'opérer en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide, [par exemple dicyclohexyl-  
10 carbodiimide ou (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide], le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine ou bien en milieu hydroorganique, en présence d'un agent alcalin de condensation comme le bicarbonate de sodium.

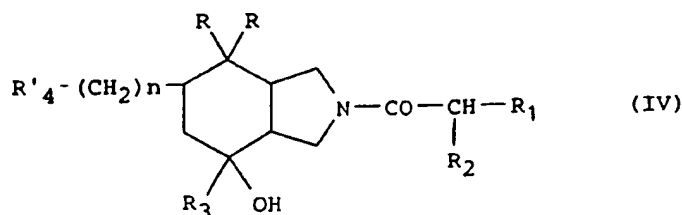
Dans l'alternative où l'on a obtenu un dérivé de perhydroisoindole de  
15 formule générale (I) pour lequel  $R_4$  est un radical azidoalcoyle et où l'on veut obtenir un dérivé de perhydroisoindole pour lequel  $R_4$  est un radical cyanoaminoalcoyle, la transformation s'effectue par l'intermédiaire du dérivé aminoalcoyle correspondant, obtenu par réduction du perhydroisoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$   
20 est azidoalcoyle, puis traitement du dérivé aminoalcoyle par action d'un halogénure de cyanogène.

La préparation de l'amine s'effectue généralement par hydrogénation en présence de palladium ou d'hydroxyde de palladium sur charbon dans un solvant organique tel qu'un alcool (éthanol par exemple), un amide  
25 (diméthylformamide par exemple), un éther (tétrahydrofurane par exemple), à une température comprise entre 20 et 80°C.

La réaction de l'halogénure de cyanogène s'effectue dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), un solvant aromatique (toluène par exemple), un alcool (éthanol par exemple) à une  
30 température comprise entre 0 et 50°C. On opère avantageusement au moyen de bromure de cyanogène.



Selon l'invention les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent également être obtenus à partir d'un dérivé de perhydro-isoindole de formule générale :



- 5 dans laquelle les symboles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, R'<sub>4</sub> représente un radical sulfonyloxy et n représente 1 ou 2, par action d'un cyanure alcalin, de l'azoture de sodium ou d'un halogénure alcalin pour obtenir le dérivé pour lequel R<sub>4</sub> est respectivement cyanoalcoyle, azidoalcoyle ou halogénoalcoyle, puis
- 10 transforme éventuellement le produit obtenu pour lequel R<sub>4</sub> est azidoalcoyle en un produit pour lequel R<sub>4</sub> est cyanoaminoalcoyle, ou bien éventuellement transforme le produit obtenu pour lequel R<sub>4</sub> est halogénoalcoyle en un produit de formule générale (I) pour lequel R<sub>4</sub> est cyanoalcoyle ou azidoalcoyle.
- 15 A titre d'exemple le radical R'<sub>4</sub> peut être p.toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

- Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel R<sub>4</sub> porte un substituant cyano, la réaction s'effectue notamment par action du cyanure de potassium ou de sodium
- 20 dans un solvant organique comme notamment le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 80°C.

- Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel R<sub>4</sub> porte un substituant azido, la réaction s'effectue par action de l'azoture de sodium, dans un solvant
- 25 organique tel qu'un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par exemple) à une température comprise entre 10 et 50°C.

Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  porte un substituant halogène, la réaction s'effectue par action d'un halogénure alcalin comme par exemple le bromure de lithium, le chlorure de lithium, le fluorure de potassium, l'iodure de potassium ... dans un solvant comme un alcool (éthanol, méthanol...), un glycol (éthylèneglycol, diéthylène glycol ...), une cétone (acétone ...), un éther (tétrahydrofuranne ...) ou un mélange de solvants, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 10 Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  porte un substituant cyano ou azido en passant intermédiairement par le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  porte un substituant halogène, la réaction s'effectue dans des conditions analogues à la préparation
- 15 des dérivés cyanoalcoyle ou azidoalcoyle à partir du dérivé sulfonyl-oxyalcoyle correspondant.

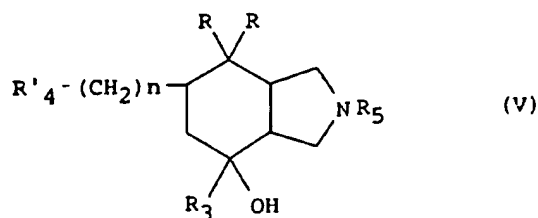
Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  porte un substituant cyanoamino à partir du dérivé de l'isoindole de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  porte

20 un substituant azido, la réaction s'effectue comme décrit précédemment comme opération subséquente du procédé de condensation des dérivés de formules générales (II) et (III).

Les acides de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après dans les exemples, selon les méthodes

25 décrites dans les demandes de brevet EP 429 366 ou WO 93 21155 ou par analogie avec ces méthodes.

Le dérivé de l'isoindole de formule générale (III) peut être obtenu à partir du dérivé de perhydroisoindole de formule générale :



dans laquelle les symboles R, R<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> et n sont définis comme précédemment et R<sub>5</sub> est un radical protecteur, par analogie avec le procédé de préparation des dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) à partir d'un dérivé de formule générale (IV), puis élimination du radical protecteur R<sub>5</sub>.

Le radical protecteur R<sub>5</sub> peut être tout groupement protecteur d' amino qui soit compatible avec la réaction et dont la mise en place et l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. A titre d'exemple peuvent être cités les groupements alcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle ou benzyle éventuellement substitués, ou les groupements allyle, formyle, chloracétyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, vinyloxy-carbonyle, allyloxy-carbonyle, phénoxy-carbonyle, chloro-1 éthoxy-carbonyle ou chlorocarbonyle.

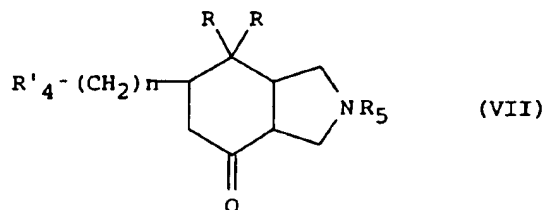
La réaction s'effectue dans des conditions identiques à celles décrites précédemment pour la préparation des dérivés de formule générale (I). L'élimination subséquente du radical R<sub>5</sub> s'effectue selon les méthodes connues qui n'affectent pas le reste de la molécule ; notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (V) peut être obtenu par action d'un composé organométallique de formule générale :



dans laquelle R<sub>3</sub> est défini comme précédemment, et M représente le lithium, un radical MgX ou CeX<sub>2</sub> pour lequel X est un atome

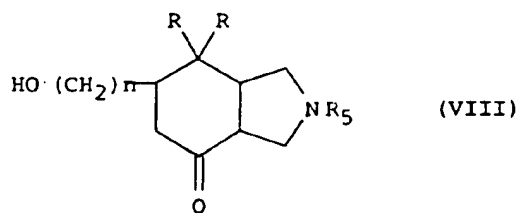
d'halogène, sur le dérivé correspondant de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et n sont définis comme précédemment.

- 5 La réaction s'effectue en milieu anhydre, dans les conditions habituelles de réaction des composés organométalliques sur une cétone, qui n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment on opère dans un éther anhydre (par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique) éventuellement en présence de chlorure de cérium anhydre à
- 10 une température comprise entre -78 et 30°C.

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (VII) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide sulfonique de structure R'<sub>4</sub>-H sur le dérivé hydroxylé de formule générale :



- 15 dans laquelle R, R<sub>5</sub> et n sont définis comme précédemment.

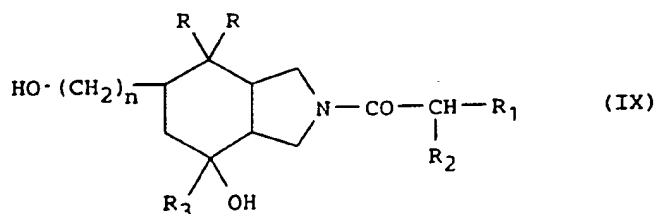
La réaction s'effectue notamment par action du chlorure de l'acide, dans un solvant organique tel qu'un halogénure (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple) en présence d'une base organique azotée telle que citées précédemment (triéthylamine par

20 exemple).

Le dérivé de perhydroisoindolone de formule générale (VIII) peut être préparé comme décrit ci-après dans les exemples et par analogie avec

les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 429 366. Il est entendu que selon la nature des substituants R souhaités, il conviendra de partir de la cyclohexénone convenablement substituée.

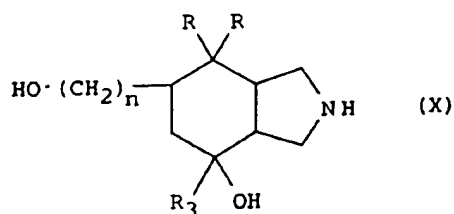
Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (IV) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide sulfonique de structure  $R'_4-H$  sur le dérivé hydroxylé correspondant de formule générale :



dans laquelle R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et n sont définis comme précédemment.

La réaction s'effectue dans des conditions analogues à celles décrites pour l'obtention de la perhydroisoindolone de formule générale (VII).

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (IX) peut être obtenu par action d'un acide de formule générale (II) ou son dérivé réactif, sur le dérivé de perhydroisoindole de formule générale :



15

dans laquelle R,  $R_3$  et n sont définis comme précédemment.

La réaction s'effectue par analogie avec la préparation des produits selon l'invention par condensation d'un acide de formule générale (II) sur un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III).

20 Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un composé organométallique de formule générale

(VI) sur le dérivé correspondant de perhydroisoindolone de formule générale (VIII) dont le radical hydroxy en position 6 peut être préalablement protégé, en opérant par analogie avec la préparation des dérivés de formule générale (V), puis libération des radicaux protecteurs selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le  
5 reste de la molécule.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites pour l'obtention du produit de formule générale (V) et comme décrit plus en détail dans les exemples. Le cas échéant la protection du radical hydroxy en  
10 position 6 peut être effectuée selon les méthodes connues.

Il est entendu que les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I), (III), (IV), (V), (VII), (VIII), (IX) ou (X) présentent plusieurs formes stéréoisomères. Lorsque l'on veut obtenir un énantiomère d'un produit de formule générale (I), la séparation est  
15 mise en oeuvre par exemple au niveau du dérivé de formule générale (I) ou au niveau d'un intermédiaire de formule générale (VII) ou (VIII) portant un radical oxo en position -4. Elle peut aussi être mise en oeuvre au niveau du dérivé de formule générale (III), (IV), (V), (IX) ou (X). La séparation s'effectue selon toute méthode connue  
20 et compatible avec la molécule.

A titre d'exemple, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L(+) ou D(-) mandélique, ou de l'acide dibenzoyltartrique ou ditoluoyltartrique, puis séparation des isomères par cristallisation. L'isomère recherché  
25 est libéré de son sel en milieu basique.

Une autre alternative peut être aussi, le cas échéant, d'opérer directement à partir d'un énantiomère de la cyclohexénone de départ.

Les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (III) sont de produits nouveaux qui entrent aussi dans le cadre de la présente  
30 invention.

Les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

- Le cas échéant, les nouveaux dérivés de formule générale (I) pour
- 5    lesquels les symboles  $R_1$  et/ou  $R_2$  contiennent des substituants amino ou alcoylamino, ou les intermédiaires de formules générales (III), ou (X) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides
- 10   minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).
- 15   Les nouveaux dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent aussi, le cas échéant, lorsque  $R_2$  représente un radical carboxy, être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec une base azotée, selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être
- 20   obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de
- 25   la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine,
- 30   propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- $\beta$ -phényléthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les nouveaux dérivés de l'isoindole selon la présente invention qui antagonisent les effets de la substance P peuvent trouver une application dans les domaines de l'analgésie, de l'inflammation, de l'asthme, des allergies, sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire, comme antispasmodique, comme antiémétique, ou sur le système immunitaire, ainsi que dans le domaine de la stimulation des sécrétions lachrymales.

En effet, les produits selon l'invention manifestent une affinité pour les récepteurs à substance P à des doses comprises entre 0,3 et 1000 nM selon les techniques adaptées de D.G. Payan et coll., J. of immunology, 133(6), 3260-5 (1984) : Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts et de Mc Pherson et coll., J. Pharmacol. Meth., 14, 213 (1985) : Analysis of radioligand binding experiments.

Il a de plus été démontré qu'il s'agit d'un effet antagoniste de la substance P, au moyen de différents produits. Dans la technique décrite par S. Rosell et coll., Substance P, Ed. by US Von Euler and B. Pernow, Raven Press, New-York (1977), pages 83 à 88, les produits étudiés manifestent un antagonisme des contractions de l'iléon de cobaye induites par la substance P ou des contractions de l'iléon de cobaye induites par le septide, à des concentrations de 0,2 à 1000 nM.

La substance P est connue pour être impliquée dans un certain nombre de domaines pathologiques :

- Agonists and antagonists of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987) ;
- Substance P and pain : an updating, J.L. Henry, TINS, 3(4), 97 (1980) ;
- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. Chim. Ther., 12ème série, 249 (1985) ;



- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M. Lotz et coll., Science, 241, 1218 (1988) ;

- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, 42, 1 à 11 (1987) ;

- 5 - Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiocascular Pharmacology, 10 (suppl. 12), 5172 (1987).

L'étude de certains dérivés de l'isoindole de formule générale (I) dans la technique de A. Saria et coll., Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983) adaptée au cobaye a permis de mettre en évidence un effet  
10 inhibiteur de l'augmentation de la perméabilité capillaire entraîné par le septide (agoniste de la substance P), ce qui témoigne d'une activité anti-inflammatoire :

Produit étudié	DE <sub>50</sub> mg/kg p.o.
Exemple 1	0,004
Exemple 2	1
Exemple 4	0,004
Exemple 5	0,32
Exemple 7	0,38
Exemple 10	0,05
Exemple 13	0,02
Exemple 14	0,2 - 0,4
Exemple 18	1

Par ailleurs, certains produits selon l'invention ont été étudiés dans le test de douleur au formol chez le cobaye. On détermine ainsi  
15 la DE<sub>50</sub> du produit.

Produit étudié	DE <sub>50</sub> mg/kg p.o.
Exemple 1	1
Exemple 5	3-30
Exemple 9	3-30

Enfin, les dérivés de l'isoindole selon la présente invention ne présentent pas de toxicité, ils se sont montrés atoxiques chez la souris à la dose de 40 mg/kg par voie sous-cutanée.

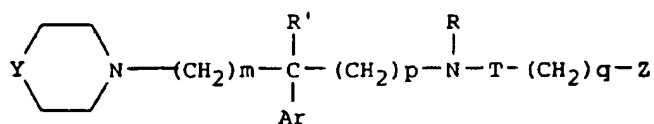
La présente invention concerne également l'association synergisante constituée d'au moins un antagoniste des récepteurs NK1 de formule générale (I) et d'au moins un antagoniste des récepteurs NK2.

Les effets de la neurokinine A sont médiés principalement par les récepteurs NK2. La neurokinine A est impliquée dans de nombreuses pathologies telles que la transmission de la douleur, l'arthrite, l'asthme, les phénomènes inflammatoires, les psychoses, les désordres tensionnels, les désordres vésicaux, les cystites ...

Des antagonistes des récepteurs NK2 (antagonistes des effets de la neurokinine A) sont connus et décrits notamment et à titre non limitatif dans les demandes de brevet EP 428 434, EP 474 561, EP 512 901, EP 515 240, FR 2 678 267, WO 92/19254 ou WO 93/14084.

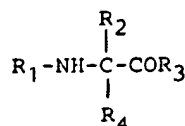
A titre non limitatif, des antagonistes des récepteurs NK2 peuvent être notamment des dérivés de la classe des arylalkylamines, la classe des polypeptides  $\alpha$ -substitués ou de la classe des dérivés de la pipéridine ...

A titre d'exemple des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe des arylalkylamines peuvent être des produits de structure :



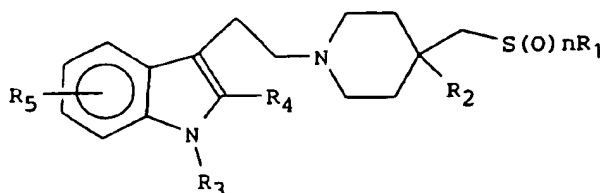
et parmi ces produits un antagoniste spécifique des récepteurs NK2 est décrit plus particulièrement par X. Emonds-Alt et Coll., Life Science, 50, PL 100 à PL 106 (1992).

A titre d'exemple des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe  
5 des polypeptides  $\alpha$ -substitués peuvent être des produits de structure :



dans laquelle les radicaux peuvent être des restes d'acides-amino.

Des antagonistes des récepteurs NK2 de la classe des dérivés de  
10 pipéridine peuvent être par exemple des produits de structure :



et parmi ces produits plus spécialement le 1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl)-4-[(phénylsulfinyl)méthyl]-4-pipéridinol.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la  
15 présente invention.

Dans les exemples qui suivent, il est entendu que, sauf mention spéciale, les spectres de RMN du proton ont été faits à 250 MHz dans le diméthylsulfoxyde ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

#### 20 Exemple 1

Cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) :

A une solution de 5,6 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, on ajoute 1,0 g de cyanure de potassium. Après 20 heures d'agitation à 45°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, dilué avec 300 cm<sup>3</sup> d'eau puis extrait par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée par 150 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, diamètre 4,4 cm, hauteur 50 cm) en éluant sous une pression de 0,2 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 120 cm<sup>3</sup>. Après évaporation à sec sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions 11 à 20, on obtient 2,9 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydro-isoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,14 et 1,22 (2 d, J = 7 Hz, 3H en totalité : CH<sub>3</sub>) ; 1,42 et de 1,70 à 1,90 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; de 1,45 à 1,70 et de 2,20 à 2,50 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,20 à 2,50 (mt, 4H : H 6 - CH<sub>2</sub>CN et H 7a) ; 2,58 et 2,72 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,85 à 3,60 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,58 - 3,76 - 3,80 et 3,83 (4 s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 3,93 et 4,08 (2 q, J = 7 Hz, 1H en totalité : ArCH) ; 4,28 et 4,89 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; de 6,75 à 7,70 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3560, 3420, 3100+3070, 2960+ 2930, 2880, 2850, 2840, 2245, 1635, 1600+1585+1490, 1455+1440, 1240, 1105, 1060, 1030, 965, 755.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 23,2 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(mélange des 2 diastéréoisomères 3aR,4R,6S,7aS,S et 3aS,4S,6R,7aR,S) et de 14,9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute  
 5 20,1 g de chlorure de p.toluènesulfonyl. Après 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé avec 150 cm<sup>3</sup> d'eau puis séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, diamètre 8,0 cm, hauteur 45 cm),  
 10 en éluant sous une pression de 0,8 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 17 sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-  
 15 0,06 mm, diamètre 7,5 cm, hauteur 60 cm) en éluant sous une pression de 0,8 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 puis 50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm<sup>3</sup>. Après évaporation à sec des fractions 22 à 26, on obtient 6,5 g du diastéréoisomère (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2  
 20 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroiso-indolol-4- (3aS,4S,6R,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). De 1,10 à 1,30 (mt, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,20 à 1,80 (mt, 3H : CH<sub>2</sub> 7 et 1H du CH<sub>2</sub>  
 25 5) ; de 2,10 à 2,30 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,20 à 2,50 (mt, 2H : H 6 et H 7a) ; 2,43 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; 2,55 et 2,68 (2 mts, 1H : H 3a) ; de 2,80 à 3,60 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,60 - 3,75 - 3,79 et 3,87 (4s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; de 3,80 à 4,00 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>O) ;  
 30 de 4,00 à 4,15 (mt, 1H : ArCH) ; 4,20 et 4,80 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; de 6,60 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques) ; 7,50 et 7,82 (2 mts, 2H chacun : H Aromatiques du tosyle).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3560+3510, 3425, 3110+3070, 2930, 2890, 2860, 2840, 1635,

1600+1580+1495, 1460+1430, 1360, 1240, 1190+1180, 1100, 1060, 1035, 965, 815, 760, 670, 580+560.

L'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(mélange des 2 diastéréoisomères 3aR,4R,6S,7aS,S et 3aS,4S,6R,7aR,S) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,77 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), de 1,80 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2-propionique-(S) et de 30 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 2,1 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 40 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, hauteur 40 cm) dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes) puis dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10 en volumes) On obtient, après évaporation de l'éluant et séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 3,6 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(mélange des 2 diastéréoisomères 3aR,4R,6S,7aS,S et 3aS,4S,6R,7aR,S), sous la forme d'un solide blanc.  $PF_K = 178^\circ C$ .

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 393 K, δ en ppm) : on observe le mélange de deux diastéréoisomères. De 1,20 à 2,10 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 5) ; 1,29 et 1,33 (2d, J = 7 Hz, 3H en totalité : CH<sub>3</sub>) ; de 2,05 à 2,30 (mt, 1H : H 6) ; de 2,40 à 2,60 (mt, 1H : H 7a) ; de 2,75 à 2,90 (mt, 1H : H 3a) ; de 2,90 à 3,60 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,35 (d, J = 5,5 Hz, 2H : CH<sub>2</sub>O) ; 3,76 - 3,78 - 3,83 et 3,85 (4s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; de 4,05 à 4,25 (mt, 1H : ArCH) ; de 6,85 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3480, 3425, 3110+3070, 2930, 2880, 2840, 1625, 1600+1585+1495+1490, 1460, 1410, 1240, 1110, 1080, 1060, 1030, 970, 750.

L'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-  
5 (3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 3,1 g de benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 0,5 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir de carbone dans 75  $\text{cm}^3$  d'éthanol, est hydrogénée sous pression atmosphérique pendant  
10 3 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,0 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'une meringue blanche.

RMN (DMSO  $d_6$  + AcOD, 250 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1,41 et 1,90 (m et d, 2x1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1,60 et 2,22 (d et t, 2x1H, C-CH<sub>2</sub>-CH), 2,10 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>OH), 2,59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH), 2,95 (m, 1H, CH-CH-C), 2,95 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 3,20 et 3,32 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 3,30 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,00-7,64 (m, 4H, aromatique).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3420,  
20 3075, 2920, 2880, 1595, 1575, 1485, 1460, 1235, 1055, 1030, 755.

Le benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR, 7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de bromure de méthoxy-2 phényl magnésium (préparée à partir de 24,9  $\text{cm}^3$  de bromo-2 anisole et de 4,86 g de magnésium) dans  
25 200  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute une solution de 8,0 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) dans 60  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à 20°C puis refroidi à +5°C et traité par 120  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 100  $\text{cm}^3$   
30 d'acétate d'éthyle. Après filtration du mélange, la phase organique est lavée par de la saumure puis séchée sur sulfate de magnésium et

concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, hauteur 40 cm) dans un mélange de dichloro-1,2 éthane et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après recristallisation dans  
5 l'éther éthylique, 3,2 g de benzyl-2 hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'un solide blanc fondant à 110°C.

Spectre RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$  + AcOD, 250 MHz, T=333°K),  $\delta$  (ppm) :  
1,40 et 1,85 (m et d, 2x1H,  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 1,75 et 2,05 (t et d, 2x1H,  
10  $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 2,28 (m, 1H,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 2,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}$ ), 3,03  
(t, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}-\text{C}$ ), 3,11 et 3,50 (d, 2x1H,  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 3,38 et 3,52 (t,  
2x1H,  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 3,50 (m, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,28 et  
4,40 (d, 2x1H,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,85-7,45 (m, 9H, aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3560,  
15 3420, 3060, 3025, 3005, 2910, 2850, 2800, 1590, 1575, 1495, 1480,  
1230, 1055, 1030, 755, 735, 700.

L'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 6,5 g d'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1 et de  
20 14 g de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine [préparé selon la méthode décrite par Y. TARAO et Coll. Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985)], dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sec, on ajoute 2 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel atteignant le reflux est maintenu à la même température pendant  
25 30 minutes puis laissé à 20°C pendant une heure. Après ajout de 1,0 g de carbonate de potassium, la suspension obtenue est filtrée, le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, hauteur 42 cm) dans un mélange de  
30 cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) puis dans l'acétate d'éthyle. On obtient 8,2 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR, 7aSR), sous la forme d'une huile jaunâtre.



Spectre RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$  + AcOD, 250 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1,82 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,2 (m, 1H, CH), 2,27 et 2,42 (t et dd: 2x1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2,40 et 3,60 (t, 2x21H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 3,10 (td, 1H, CH), 3,22 (m, 1H, CH), 3,60 et 3,75 (m, 2x1H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 4,00 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 4,10 et 4,23 (d, 2x1H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 7,30-7,45 (m, 5H, aromatiques).

Spectre infra-rouge ( $\text{CCl}_4$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3105, 3090, 3065, 3030, 2920, 2795, 1745, 1712, 1605, 1585, 1495, 1455, 1425, 1365, 1240, 1035, 700.

- 10 L'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1 peut être préparé selon la méthode décrite par DIPAKRANJAN MAL et Coll, J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 309, (1994).

L'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé, par analogie avec les méthodes décrites par D.A Evans et coll., Tetrahedron, 44, 5525, (1988), selon le mode opératoire suivant :

- 20 A une solution refroidie à +5°C de 4,1 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 1,52 g d'hydroxyde de lithium. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à cette température, puis, après retour à température ambiante, on rajoute de l'acétate d'éthyle, on décante, la phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, extraite par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le
- 25 solide obtenu est recristallisé dans l'hexane, essoré et séché. On obtient 0,4 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) sous la forme de cristaux blancs fondant à 102°C.  $[\alpha]_D^{20} = +84,6^\circ$  (c=1;  $\text{CHCl}_3$ ).

- 30 La méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

A une solution refroidie à  $-50^{\circ}\text{C}$  de 10 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans  $150\text{ cm}^3$  de tétrahydrofuranne on ajoute 19,1 g d'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazate de sodium, on agite 45 minutes à cette température, puis on  
5 ajoute  $7,72\text{ cm}^3$  d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité 15 heures à température ambiante, puis dilué par de l'acétate d'éthyle, lavé par  $50\text{ cm}^3$  d'eau, puis par  $50\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le  
10 résidu obtenu est cristallisé dans l'oxyde d'isopropyle, essoré et séché. On obtient 4,2 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'un solide blanc.

La méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-  
15 (4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

A une suspension de 1,89 d'hydruure de sodium (dispersion à 80 % dans la vaseline) dans  $200\text{ cm}^3$  de tétrahydrofuranne sec on ajoute à température ambiante 9,38 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique. On refroidit cette suspension à  $-30^{\circ}\text{C}$ , on ajoute  $7,77\text{ cm}^3$  de chlorure de  
20 pivaloyle, puis on ajoute enfin une solution refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  obtenue en additionnant une solution de  $35,27\text{ cm}^3$  de butyllithium 1,6 M dans l'hexane à une solution refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  de 10 g de méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans  $200\text{ cm}^3$  de tétrahydrofuranne sec. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes à  $-30^{\circ}\text{C}$ , puis après  
25 retour à température ambiante, on ajoute  $200\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis  $500\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle ; après décantation la phase organique est lavée deux fois par  $100\text{ cm}^3$  d'eau, puis deux fois par  $100\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et  
30 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 36 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des

fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,6 g de méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'une huile jaune.

## 5 Exemple 2

Cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 (((pyrrolidinyl-1)-2 phényl)acétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) :

A une solution de 0,64 g de trifluoroacétate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) et de  
10 0,33 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute une solution de 0,54 g d'acide (((pyrrolidinyl-1)-2 phényl)acétique et de 0,33 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis 8,6 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole et 0,47 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C,  
15 le mélange réactionnel est lavé par de l'eau, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne d'alumine (granulométrie 50-150 µm, diamètre 2 cm, hauteur 47 cm) sous une pression de 0,3 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80  
20 puis 50/50 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Après évaporation à sec sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions 20 à 73, on obtient 240 mg d'une meringue que l'on triture dans de l'acétonitrile. Après filtration et séchage du solide obtenu, on obtient 150 mg de  
25 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 (((pyrrolidinyl-1)-2 phényl)acétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR), sous la forme d'un solide blanc. PF<sub>K</sub> = 201°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm) : 1,46 et 1,92 (respectivement dt  
30 (J = 14 et 6 Hz) et mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,78 et 2,26 (respectivement d large et t large, J = 13 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; 1,89 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> de la pyrrolidine) ; de 2,35 à 2,55 (mt, 3H : H 6 et CH<sub>2</sub>CN) ; 2,62 (mt, 1H : H 7a) ; 2,84 (mt, 1H : H 3a) ; 3,04 (mt,

4H : NCH<sub>2</sub> de la pyrrolidine) ; de 2,90 à 3,65 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,84 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,85 à 7,60 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3430,  
5 3110+3070+3025, 2950, 2880+2890, 2855, 2840, 2825, 2250, 1625,  
1600+1585+1495+1485, 1450, 1250, 1105, 1060, 1090, 1025, 960, 755,  
587.

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

- 10 A une solution de 142 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4  
tertibutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR)  
dans 750 cm<sup>3</sup> de dioxanne, on ajoute lentement en maintenant le milieu  
à 20°C, 250 cm<sup>3</sup> d'une solution de dioxane chlorhydrique 6N. Le  
mélange réactionnel est agité 1 heure, concentré à volume réduit  
15 (cristallisation), puis dilué avec 300 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. La  
suspension est filtrée, les cristaux lavés par de l'éther éthylique  
sont essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). Le  
chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroiso-  
indolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) obtenu est repris par 400 cm<sup>3</sup> de  
20 dichlorométhane et après ajout de 160 cm<sup>3</sup> de soude 4N, la phase  
organique est lavée par 300 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de  
magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On  
obtient 103 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroiso-  
indolol-4-((3aRS,4RS,6RS,7aSR), sous la forme d'un solide blanc  
25 jaunâtre.

- Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques  
gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm) : 1,51 et 1,91 (respectivement dt et  
d large, J = 14 et 5,5 Hz et J = 14 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,70 et  
de 2,25 à 2,45 (respectivement d large (J = 12 Hz) et mt, 1H chacun :  
30 CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,20 à 2,45 (mt, 1H : H 6) ; 2,48 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>CN) ; 2,63  
(mt, 1H : H 7a) ; de 2,85 à 3,40 (mt, 5H : NCH<sub>2</sub> et H 3a) ; 3,80 (s,  
3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,95 à 7,65 (mt, 4H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3345, 2980, 2950, 2950, 2785+2760+2470+2410, 2240, 1600, 1575, 1485, 1460, 1435, 1240, 1100, 1060, 1025, 950, 765.

Le trifluoroacétate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-  
5 isoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé en traitant une solution de 8,5 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyl-oxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) dans  $170 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane par  $12,6 \text{ cm}^3$  d'acide trifluoroacétique, à  $20^\circ\text{C}$  pendant 4 heures. Après évaporation de la solution réactionnelle à  
10 sec sous pression réduite (2,7 kPa); on obtient 8,8 g de trifluoroacétate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-isoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR), sous la forme d'une huile qui sera utilisée telle quelle pour la suite de la synthèse.

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyloxycarbonyl-2  
15 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 215 g de (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans  $800 \text{ cm}^3$  de diméthylsulfoxyde, on ajoute avec précautions 40 g de  
20 cyanure de potassium. Après 20 heures d'agitation à  $50^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est dilué avec 1 litre d'eau et extrait par deux fois  $200 \text{ cm}^3$  puis  $100 \text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par deux fois  $500 \text{ cm}^3$  d'eau, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le  
25 résidu obtenu est recristallisé dans  $200 \text{ cm}^3$  d'éther éthylique, les cristaux sont lavés avec le même solvant, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 142 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR), sous la forme d'un solide blanc.  $\text{PF}_K = 149^\circ\text{C}$ .

30 Le (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension refroidie à +5°C de bromure de méthoxy-2 phényl-magnésium (préparée à partir de 6,4 cm<sup>3</sup> de bromo-2 anisole et de 1,24 g de magnésium), dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on coule en 15 minutes une solution de 12,07 g de tertiobutyloxy-carbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR) dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Après une heure d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est refroidi à +5°C, traité par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 300 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'oxyde de diisopropyle, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,38 g de (méthoxy-2 phényl)-4 tertiobutyloxy-carbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydro-isoindolone-4- (3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme de cristaux blancs. PF<sub>K</sub> = 153°C.

Le tertiobutyloxy-carbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 12,4 g d'hydroxyméthyl-6 tertiobutyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR) et de 12,9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 17,5 g de chlorure de p.toluènesulfonyle. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est lavé par 200 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (diamètre 7 cm, granulométrie 0,06-0,20 mm hauteur 70 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Après évaporation à sec sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions 16 à 24, on obtient 12,6 g de tertiobutyloxy-carbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR), sous la forme d'une huile.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,42 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; de 1,70 à 2,50 (mt, 5H :  $\text{CH}_2$  7 - H 6 et  $\text{CH}_2$  5) ; 2,45 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; de 2,70 à 3,00 et 3,40 (2 mts, respectivement 3H et 1H :  $\text{NCH}_2$  1 - H 3a et H 7a) ; 3,18 et 4,08 (2 mts, 1H chacun :  $\text{NCH}_2$  3) ; 3,93 (d,  $J = 4$  Hz, 2H :  $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 7,36 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H : H Aromatiques en ortho du  $\text{CH}_3$ ) ; 7,78 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H : H Aromatiques en méta du  $\text{CH}_3$ ).

Spectre infra-rouge ( $\text{CCl}_4$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2980, 2930, 2900, 1720, 1700, 1600+1495, 1480, 1455, 1405, 1395, 1365, 1190+1180, 1165, 1110, 1100+1020, 980, 880, 825, 670+570+555.

L'hydroxyméthyl-6 tertibutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR,7aSR) peut être préparée par hydrogénation sous pression atmosphérique pendant deux heures d'une suspension portée à  $50^\circ\text{C}$  de 513 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4- (3aRS,6SR, 7aSR) et de 103 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir dans 5,13 litres d'éthanol et 157  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique à 35 %. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une huile à laquelle on ajoute en agitant 3,45 litres d'eau, 174,1 g de carbonate de sodium, 9,7 litres de dioxane. A la solution obtenue, on ajoute lentement une solution de 386,2 g de di-tert-butyl dicarbonate dans 1,5 litre de dioxane. Après 72 heures d'agitation à température ambiante, la suspension obtenue est filtrée, l'insoluble lavé par deux fois 0,5 litre de dioxane. Les filtrats réunis sont concentrés à volume réduit puis extraits par 3 litres puis 1,5 litre d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à froid par 2,5 litres d'une solution aqueuse d'acide citrique à 3 %, par deux litres d'eau, deux litres de saumure puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. A l'huile rouge obtenue on ajoute 22 litres de méthanol, 6,6 litres d'eau et 660 g de carbonate de sodium. Le mélange est agité à  $60^\circ\text{C}$  pendant 2 heures puis 20 heures à  $20^\circ\text{C}$ . Après concentration à volume réduit, le mélange est extrait par 3 litres et 1,5 litre d'acétate d'éthyle, les extraits sont lavés par 4 fois un litre de saumure puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression

réduite. On obtient 353 g d'hydroxyméthyl-6 tertibutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR), sous la forme d'une huile rouge.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , à une température de 333 K,  $\delta$  en ppm) : 1,47 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; de 1,75 à 2,00 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  7) ; de 2,10 à 2,30 (mt, 1H : H 6) ; 2,23 et 2,52 (respectivement t et d large,  $J = 13$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; 2,80 (mt, 1H : H 3a) ; de 2,80 à 3,10 et 3,45 (2 mts, respectivement 2H et 1H :  $\text{NCH}_2$  1 et H 7a) ; 3,22 et 4,08 (respectivement dd et d large,  $J = 11,5$  et 7 Hz et  $J = 11,5$  Hz, 1H chacun :  $\text{NCH}_2$  3) ; 3,60 (d,  $J = 6$  Hz, 2H :  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

Spectre infra-rouge ( $\text{CCl}_4$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3635, 3440, 2980, 2920+2930, 2880, 1720, 1695+1680, 1480, 1455+1445, 1405, 1395+1365, 1240, 1165, 1110, 1060+1050, 875.

L'acide [(pyrrolidinyl-1)-2 phényl]acétique peut être préparé selon la méthode suivante :

Un mélange de 10,7 g d'acide (bromo-2 phényl)-2 acétique, de 20  $\text{cm}^3$  de pyrrolidine et de 1,66 g d'acétate de cuivre est chauffé 2 heures, sous agitation, à 90°C ; après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,2-0,063 mm, diamètre 5 cm, hauteur 55 cm) en éluant par 1000  $\text{cm}^3$  de dichloro-1,2 éthane, puis par des mélanges de dichloro-1,2 éthane et de méthanol (proportions en volumes) : 1000  $\text{cm}^3$  (98/2), 2000  $\text{cm}^3$  (97/3), 1000  $\text{cm}^3$  (96/4) et 1000  $\text{cm}^3$  (95/5) et en recueillant des fractions de 250  $\text{cm}^3$ . Les fractions 21 à 29 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2 g d'acide [(pyrrolidinyl-1)-2 phényl]-2 acétique sous forme d'une huile orangée.

### Exemple 3

Le cyanométhyl-6 [(diméthoxy-2,6 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé en



opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 2, à partir de 0,5 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR), 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,05 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, 0,34 g d'acide (diméthoxy-2,6 phényl)acétique, et  
5 0,37 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification par chromatographie, 0,25 g de cyanométhyl-6 [(diméthoxy-2,6 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-isoindolol-4 (3aRS,4RS,6RS,7aSR), sous la forme d'un solide blanc. PF<sub>K</sub> = 198°C.

- 10 L'acide (diméthoxy-2,6 phényl)acétique peut être préparé selon la méthode de F. E. KING et M. F. GRUNDON., Chem. Soc. Transactions, 3547 - 3552 (1950).

#### Exemple 4

- 15 Cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) :

- A une solution de 3 g de trifluoroacétate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR), 2,69 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionique, 1,49 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 0,02 g d'hydrate de  
20 benzotriazole, et 2,21 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de  
25 silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 44 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote, par un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle (75/25, puis 60/40 puis 50/50 en volumes et en terminant par de l'acétate d'éthyle), et en  
30 recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 65 à 73 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,8 g du diastéréoisomère : cyanométhyl-6 [(benzyloxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,15 et 1,25 (2 d,  $J = 6,5$  Hz, 3H en totalité :  $\text{CH}_3$ ) ; de 1,35 à 1,90 (mt, 3H :  $\text{CH}_2$  7 et 1H du  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,10 à 2,40 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  5 et H 6) ; de 2,20 à 2,60 (mt, 3H :  $\text{CH}_2\text{CN}$  et H 7a) ; 2,61 et 2,68 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,85 à 3,55 (mt, 4H :  $\text{NCH}_2$ ) ; 3,78 et 3,81 (2 s, 3H en totalité :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,85 et 4,12 (2 q,  $J = 6,5$  Hz, 1H en totalité :  $\text{ArCH}$ ) ; 4,30 et 4,83 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; 4,67 - 4,98 et 5,14 (respectivement 2d ( $J = 11$  Hz) et s, 2H en totalité :  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ) ; de 6,60 à 7,60 (mt, 13H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3410, 3110+3065+3030, 2930, 2880, 2835, 2245, 1630, 1600+1590+1495, 1450+1435, 1240, 1120+1110, 1060+1050, 1025, 960, 755, 700.

- 15 Le cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé par hydrogénation sous pression atmosphérique pendant 2 heures d'une suspension de 0,59 g de cyanométhyl-6 [(benzyloxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S, 20 6S,7aR) et de 0,06 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir de carbone, dans 30  $\text{cm}^3$  d'éthanol. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, la suspension est filtrée, le solide obtenu est séché sous pression réduite (2,7 kPa).
- 25 On obtient 0,42 g de cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'un solide blanchâtre.  $\text{PF}_K = 128^\circ\text{C}$  (instantané) ;  $106^\circ\text{C}$  (décomposition).

30 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,18 et 1,26 (2 d,  $J = 7$  Hz, 3H en totalité :  $\text{CH}_3$ ) ; de 1,40 à 1,95 (mt, 3H :  $\text{CH}_2$  7 et 1H du  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,25 à 2,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,35 à 2,70 (mt, 4H : H 6 -  $\text{CH}_2\text{CN}$  et H 7a) ; 2,62 et 2,74

(2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,75 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ;  
3,76 et 3,81 (2 s, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 3,88 et 4,06 (2 q, J = 7  
Hz, 1H en totalité : ArCH) ; 4,30 et 4,92 (2 s larges, 1H en  
totalité : OH) ; de 6,75 à 7,70 (mt, 8H : H Aromatiques) ; 9,50 et  
5 9,85 (2 mfs, 1H en totalité : ArOH).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3430,  
3070+3010, 2970+2930, 2885+2860, 2835, 2780+2730+2635, 2250,  
1620+1595, 1490, 1460, 1435, 1255+1235, 1105, 1025, 960, 755.

L'acide (benzyloxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé de  
10 la manière suivante :

Une solution de 1,07 g de N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl]  
camphor-2,10-sultame-(1R,2S) dans un mélange de 0,47 cm<sup>3</sup> de solution  
aqueuse de soude à 30 % et de 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est agitée à  
température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est  
15 concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis dilué par  
20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite par 25 cm<sup>3</sup> de  
dichlorométhane, puis acidifiée par 3 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'acide  
chlorhydrique à 37 %, et enfin extraite 3 fois par 25 cm<sup>3</sup> de  
dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de  
20 magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On  
obtient 0,5 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)-2 propionique-(S) sous la  
forme d'une huile incolore.

Spectre RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>) : 1,5 (d, 3H du CH<sub>3</sub>-CH) ; 4,18 (q, 1H  
du CH-CH<sub>3</sub>) ; 5,1 (2H du OCH<sub>2</sub>) ; 6,95 à 7,45 (m, 9H aromatiques).

25 Le N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl]camphor-2,10-sultame-  
(1R,2S) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 4,1 g de N-[(benzyloxy-2 phényl) acétyl] camphor-  
2,10-sultame-(1R,2S) dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à  
-78°C on ajoute par fractions 1,62 g de tertibutylate de potassium,  
30 puis on ajoute goutte à goutte à cette suspension une solution de  
2,63 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le

mélange réactionnel est agité à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 18 heures, puis on ajoute  $40\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait par  $80\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée  
5 deux fois par  $25\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite ( $2,7\text{ kPa}$ ). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie  $0,04\text{--}0,06\text{ mm}$ , diamètre  $4\text{ cm}$ , hauteur  $39\text{ cm}$ ), en éluant sous une pression de  $0,3\text{ bar}$  d'azote par du  
10 dichlorométhane et en recueillant des fractions de  $25\text{ cm}^3$ . Les fractions 21 à 53 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite ( $2,7\text{ kPa}$ ). Le résidu est cristallisé dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient  $1,1\text{ g}$  de N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) sous la forme de cristaux  
15 blancs fondant à  $131^{\circ}\text{C}$ .

Le N-[(benzyloxy-2 phényl)-acétyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à  $+10^{\circ}\text{C}$  de  $3,23\text{ g}$  de camphor-2,10-sultame-(1R,2S) dans  $16\text{ cm}^3$  de dichlorométhane sec, on ajoute goutte à goutte  
20 une solution de  $0,74\text{ g}$  de soude dans  $20\text{ cm}^3$  d'eau distillée, puis  $0,03\text{ cm}^3$  d'Aliquat 336<sup>®</sup>. On ajoute ensuite goutte à goutte à  $+10^{\circ}\text{C}$  une solution de  $3,9\text{ g}$  de chlorure de (méthoxy-2 phényl) acétyl dans  $5\text{ cm}^3$  de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à  $+10^{\circ}\text{C}$ , décanté, la phase aqueuse est extraite par  $80\text{ cm}^3$  de dichloro-  
25 méthane, les phases organiques sont réunies, lavées par  $80\text{ cm}^3$  d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite ( $2,7\text{ kPa}$ ). Le résidu est cristallisé dans  $15\text{ cm}^3$  d'oxyde de diisopropyle. On obtient  $4,1\text{ g}$  de N-[(benzyloxy-2 phényl)-acétyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) sous la forme de cristaux blancs  
30 fondant à  $116^{\circ}\text{C}$ .

#### Exemple 5

Cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4- (3aS,4S,6S,7aR) :

A une solution de 3,96 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 1,82 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 2,0 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique, 25 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole et  
5 2,54 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une  
10 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 16 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est recristallisé dans de l'acétate d'éthyle puis dans l'éthanol, les cristaux sont filtrés, lavés avec un peu  
15 d'éthanol et d'éther éthylique, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,7 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme de cristaux blancs.  $Pf_K = 160^{\circ}C$ .

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : (à température  
20 ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,58 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> 7) ; de 1,75 à 2,15 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 7 et CH<sub>2</sub> 5) ; 2,32 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>CN) ; 2,55 (mt, 1H : H 6) ; 2,68 et 2,77 (2 mts, 1H en totalité : H 7a) ; 2,81 et 2,87 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 3,35 à 3,75 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,69 - 3,85 - 3,88 et 3,90 (4  
25 s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,80 à 7,35 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3305, 3070+3030, 2960+2940, 2910+2900+2885+2875, 2850+2840, 2240, 1630+1610, 1600+1495, 1465+1455+1440+1425, 1245+1235, 1110, 1050, 1030, 955, 750.

30 Le chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2, à partir de 28,7 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertibutyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR),

230 cm<sup>3</sup> de dioxane, 70 cm<sup>3</sup> de dioxane chlorhydrique 6N. On obtient 24,0 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'un solide blanc.

- 5 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,53 et 1,93 (respectivement dt et d large, J = 14 et 5,5 Hz et J = 14 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,68 et de 2,25 à 2,45 (respectivement d large (J = 12 Hz) et mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,25 à 2,70 (mt, 4H : H 6 - CH<sub>2</sub>CN et H 7a) ; de 2,85 à 3,45 (mt, 5H : NCH<sub>2</sub> et H 3a) ; 3,83 (s, 10 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,95 à 7,65 (mt, 4H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3330, 2975, 2950, 2915+2855, 2840, 2770+2745+2460+2380, 2245, 1595, 1570, 1480, 1455+1465, 1435, 1420, 1240, 1100, 1050, 1020, 955, 775+760.

- Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertibutyloxycarbonyl-2 15 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2, à partir de 42 g de (méthoxy-2 phényl)-4 tertio-butyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S, 6R,7aR), 200 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, et 7,7 g de cyanure de potassium. Après cristallisation dans un mélange d'éther éthylique et 20 d'oxyde de diisopropyle, on obtient 28,7 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 tertibutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S, 7aR), sous la forme d'un solide blanc. PF<sub>K</sub> = 170°C.

- Le (méthoxy-2 phényl)-4 tertibutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 25 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) peut être préparé en opérant comme décrit dans l'exemple 2, à partir de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium (préparé à partir de 30 cm<sup>3</sup> de bromo-2 anisole et de 5,8 g de magnésium), 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, 55,6 g de tertibutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), et 300 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On obtient après 30 recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'oxyde de diisopropyle, 42 g de (méthoxy-2 phényl)-4 tertibutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR), sous la forme d'un solide blanc. PF<sub>K</sub> = 174°C.

Le tertiobutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR) peut être préparé en opérant comme décrit dans l'exemple 2, à partir de 35 g d'hydroxyméthyl-6 tertiobutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), de 350 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 36,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, et 49,5 g de chlorure de paratoluène-sulfonyle. On obtient, après purification chromatographique, 55,6 g de tertiobutyloxycarbonyl-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), sous la forme d'une meringue.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,42 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; de 1,70 à 2,50 (mt, 5H : CH<sub>2</sub> 7 - H 6 et CH<sub>2</sub> 5) ; 2,45 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; de 2,70 à 3,00 et 3,40 (2 mts, respectivement 3H et 1H : NCH<sub>2</sub> 1 - H 3a et H 7a) ; 3,20 et 4,08 (2 mts, 1H chacun : NCH<sub>2</sub> 3) ; 3,93 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>O) ; 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H Aromatiques en ortho du CH<sub>3</sub>) ; 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H Aromatiques en méta du CH<sub>3</sub>).

L'hydroxyméthyl-6 tertiobutyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR) peut être préparé en hydrogénant sous pression atmosphérique pendant 2 heures, un mélange de 34 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), 6 g d'hydroxyde de palladium sur noir, 140 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 35 %. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute à l'huile obtenue 400 cm<sup>3</sup> de dioxane, 140 cm<sup>3</sup> d'eau, 15,2 g de carbonate de sodium et 27,2 g de di-tert-butyldicarbonate. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré à volume réduit (élimination de la majeure partie du dioxane), puis on ajoute 200 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 g de carbonate de potassium. Le mélange est chauffé à 50°C pendant une heure, concentré presque à sec sous pression réduite, dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis extrait par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29 g d'hydroxyméthyl-6 tertiobutyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,46 (s larges, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  7) ; de 2,10 à 2,30 (mt, 1H : H 6) ; 2,35 et 2,52 (respectivement t et d large,  $J = 13$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; 2,80 (mt, 1H : H 3a) ; de 2,85 à 3,10 et 3,45 (2 mts, respectivement 2H et 1H :  $\text{NCH}_2$  1 et H 7a) ; 3,22 et 4,08 (2 mts, 1H chacun :  $\text{NCH}_2$  3) ; 3,60 (mt, 2H :  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

L'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR) peut être préparé en opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir de 80 g d'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1-(R), 168 g de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine, 800  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane sec, et 5 gouttes d'acide trifluoroacétique. On obtient, après purification chromatographique, 83 g d'acétoxyméthyl-6 benzyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,6R,7aR), sous la forme d'une huile utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$  d4,  $\delta$  en ppm) : de 1,75 à 1,95 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  7) ; 2,03 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 2,20 (mt, 1H : H 6) ; 2,28 et 2,52 (respectivement t et d large,  $J = 13$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; 2,40 (mt, 1H : 1H du  $\text{NCH}_2$ ) ; 3,10 (mt, 1H : H 3a) ; 3,22 (mt, 1H : H 7a) ; de 3,50 à 3,80 (mt, 3H :  $\text{NCH}_2$  et l'autre H du  $\text{NCH}_2$ ) ; 3,99 (mt, 2H :  $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 4,10 et 4,23 (2 d,  $J = 13$  Hz, 1H chacun :  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ) ; 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H Aromatiques).

L'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1-(R) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution refroidie à  $+5^\circ\text{C}$  de 62 g d'hydroxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1-(R), [préparé selon la méthode décrite par KENJI. MORI. et coll, Tetrahedron, Vol 48, N° 24, 8075-8082, (1990)], dans 600  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane sec, on ajoute 76  $\text{cm}^3$  de triéthylamine, puis on coule en 30 minutes 38,4  $\text{cm}^3$  de chlorure d'acétyl. Après une heure d'agitation à  $+5^\circ\text{C}$  et une heure à  $20^\circ\text{C}$ , on ajoute lentement au mélange 1 litre d'eau. La phase organique séparée, est lavée avec 1 litre d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous



pression réduite (2,7 kPa). On obtient 80 g d'acétoxyméthyl-5 cyclohexène-2 one-1-(R), sous la forme d'une huile orangée.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,08 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; de 2,10 à 2,30 (mt, 1H : CH) ; de 2,20 et 2,65 (mt, 4H :  $\text{CH}_2$ ) ; 4,05 (AB limite, 2H :  $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 6,06 (d mt,  $J = 12$  Hz, 1H :  $=\text{CHCO}$ ) ; 6,98 (d mt,  $J = 12$  Hz, 1H :  $=\text{CH}$ ).

#### Exemple 6

Cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) :

- 10 En opérant comme décrit dans l'exemple 4, à partir de 1,61 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,70  $\text{cm}^3$  de triéthylamine, 1,21 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)acétique, 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 1,05 g de (diméthylamino-3
- 15 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après purification chromatographique puis cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 1,4 g de cyanométhyl-6 [(benzyloxy-2 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme de cristaux blancs.
- 20 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,45 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  7) ; 1,61 et de 2,25 à 2,50 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; 1,76 et 1,89 (2 d larges,  $J = 14$  Hz, 1H en totalité : l'autre H du  $\text{CH}_2$  7) ; de 2,30 à 2,55 (mt, 4H : H 6 - H 7a et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; 2,73 et
- 25 2,78 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,70 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2$  et  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,82 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,89 et 4,91 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; 5,03 et 5,11 (respectivement AB limite ( $J = 12$  Hz) et s, 2H en totalité :  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ) ; de 6,85 à 7,60 (mt, 13H : H Aromatiques).
- 30 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3420+3315, 3110+3065+3035+3005, 2940+2930+2910, 2880+2855, 2835,

2245, 1625, 1605+1590+1490+1485, 1460, 1440, 1235, 1115+1105, 1050, 1030, 960, 755+750+745, 700+695.

Le cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) est obtenu en opérant comme décrit dans l'exemple 4, à partir de 1,3 g de cyanométhyl-6 [(benzyloxy-2 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 130 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 0,3 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur noir de carbone, et d'hydrogène. On obtient après purification chromatographique, 0,60 g de cyanométhyl-6 [(hydroxy-2 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,50 et 1,90 (respectivement mt et d large (J = 14 Hz), 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,65 et de 2,25 à 2,45 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,30 à 2,60 (mt, 3H : H 6 et CH<sub>2</sub>CN) ; de 2,50 à 2,75 (mt, 1H : H 7a) ; 2,81 et 2,89 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,70 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,81 et 3,82 (2s, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,92 et 4,94 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; de 6,70 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques) ; 9,80 (mf, 1H : ArOH).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3435+3250, 3070+3010, 2930, 2890+2855, 2785+2735+2635, 2250, 1625+1595, 1490, 1460, 1435, 1255+1235, 1105, 1025, 960, 755.

#### Exemple 7

Le cyanométhyl-6 [(dichloro-3,4 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme décrit dans l'exemple 5, à partir de 0,65 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 0,28 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 0,41 g d'acide dichloro-3,4 phénylacétique, 5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 0,42 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient après purification chromatographique puis recristallisation dans l'acétate

d'éthyle, 0,35 g de cyanométhyl-6 [(dichloro-3,4 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme de cristaux blancs.  $PF_K = 170^\circ\text{C}$ .

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : (à  
5 température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,48 et  
1,89 (respectivement mt et d large ( $J = 14$  Hz), 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ;  
1,63 et de 2,30 à 2,45 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,30 à 2,55  
(mt, 3H : H 6 et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; 2,55 et 2,63 (2 mts, 1H en totalité : H  
7a) ; 2,79 et 2,85 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,70  
10 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2 - \text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,80 et 3,82 (2 s, 3H en totalité :  $\text{OCH}_3$ ) ;  
4,88 et 4,92 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; de 6,90 à 7,60 (mt,  
7H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3410,  
3070, 2930, 2885+2850, 2835, 2245, 1630, 1600+1580+1560+1485+1470,  
15 1460+1435, 1235, 1130, 1105, 1030, 960, 875+810, 755.

#### Exemple 8

Le cyanométhyl-6 [(indolyl-3)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-  
isoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme  
décrit dans l'exemple 5, à partir de 0,65 g de chlorhydrate de  
20 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,  
6S,7aR), 0,35 g d'acide indolyl-3 acétique, 0,05 g d'hydrate  
d'hydroxybenzotriazole, 0,28  $\text{cm}^3$  de triéthylamine, et 0,42 g de  
(diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient après  
purification par chromatographie et cristallisation dans l'acétate  
25 d'éthyle, 0,32 g de cyanométhyl-6 [(indolyl-3)acétyl]-2 (méthoxy-2  
phényl)-4 perhydro-isoindolol-4(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme de  
cristaux blancs.  $PF_K = 220^\circ\text{C}$ .

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : (à  
température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,48 et  
30 1,88 (respectivement mt et d large ( $J = 14$  Hz), 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ;  
1,63 et de 2,25 à 2,55 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,25 à 2,55  
(mt, 3H : H 6 et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; de 2,50 à 2,70 (mt, 1H : H 7a) ; 2,77 et

2,86 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,80 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,78 et 3,80 (2 s, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,90 et 4,93 (2 s larges, 1H : OH) ; de 6,90 à 7,65 (mt, 9H : H Aromatiques) ; 10,84 et 10,88 (2 s larges, 1H en totalité : NH).

- 5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3535, 3430, 3230, 3105+3080+3055+3025, 2960, 2925+2905, 2880, 2855, 2840, 2250, 1630, 1583+1490, 1460, 1432, 1340, 1285, 1240+1235, 1115+1105, 1025, 955, 750+745.

#### Exemple 9

- 10 [Amino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) :

Le [tertiobutyloxycarbonylamino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 cyano-méthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) est préparé comme décrit dans l'exemple 5 à partir de 3,22 g de  
15 chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 1,75 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 2,13 g de N-tertiobutyl-oxycarbonyl-L-phénylglycine, 50 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 2,1 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de  
20 gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 120 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 16 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 4,55 g de [tertiobutyl-oxycarbonylamino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2  
25 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanchâtre.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,39 et  
30 1,43 (2 s, 9H en totalité : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; de 1,40 à 2,00 (mt, 3H : CH<sub>2</sub> 7 et 1H du CH<sub>2</sub> 5) ; 2,25 à 2,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,30 à 2,65 (mt, 4H : H 6 et CH<sub>2</sub>CN et H 7a) ; 2,68 et 2,75 (2 mts, 1H en

totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,80 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,78 et 3,81 (2 s, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,54 et 4,98 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; 5,12 et 5,30 (2 d, J = 10,5 Hz, 1H en totalité : ArCH) ; de 6,70 à 7,70 (mt, 9H : H Aromatiques).

- 5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3430, 3110+3070+3035, 2980, 2935, 2890+2860, 2840, 2250, 1715, 1645, 1600+1590+1500+1490, 1460+1440, 1395+1370, 1240, 1170, 1105, 1055, 1030, 955, 760, 700.

- A une solution de 4,5 g de [tertiobutyloxycarbonylamino-2 phényl-2  
10 acétyl-(S)]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisindolol-  
4-(3aS,4S,6S,7aR) dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 25 cm<sup>3</sup> de dioxane  
chlorhydrique 6N. Après une heure d'agitation à température ambiante,  
le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite  
(2,7 kPa). Le résidu, repris par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle est  
15 additionné de 20 cm<sup>3</sup> de soude 1N. Après agitation, la phase organique  
est séparée, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium,  
puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu  
obtenu est recristallisé dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, les cristaux  
lavés avec de l'éther éthylique, essorés puis séchés sous pression  
20 réduite (2,7 kPa). On obtient 2,3 g du composé [amino-2 phényl-2  
acétyl-(S)]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisindolol-  
4-(3aS,4S,6S, 7aR), sous la forme de cristaux blancs. PF<sub>X</sub> = 192°C.

- Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à  
température ambiante, on observe le mélange de rotamères). De 1,38 à  
25 1,95 (mt, 3H: CH<sub>2</sub> 7 et 1H du CH<sub>2</sub> 5) ; 2,02 (mf, 2H : NH<sub>2</sub>) ; de 2,25 à  
2,45 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,25 à 2,55 (mt, 3H : H 6 et  
CH<sub>2</sub>CN) ; de 2,40 à 2,60 (mt, 1H : H 7a) ; 2,68 et 2,71 (2 mts, 1H en  
totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,85 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,76 et 3,80 (2  
s, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,36 et 4,49 (2 s, 1H en totalité :  
30 ArCH) ; 4,57 et 4,97 (2 d, J = 1,5 Hz, 1H en totalité : OH) ; de 6,70  
à 7,65 (mt, 9H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3410,  
3380+3300, 3075+3055+3025+3005, 2965+2950+2935, 2910+2885+2860, 2835,

2245, 1640, 1600+1580+1485, 1545, 1460+1445, 1245, 1105, 1030, 970, 755, 700.

#### Exemple 10

{[Amino-2 (méthoxy-2 phényl)-2]acétyl}-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR, diastéréoisomère forme B) :

A une suspension de 1,51 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) et de 0,82 cm<sup>3</sup> de diisopropylamine dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 1,32 g d'acide [tertiobutyloxycarbonylamino-2-(RS)-(méthoxy-2 phényl)-2] acétique, 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 0,9 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,20 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 38 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote, par un mélange d'oxyde de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50, puis 30/70 en volumes), et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 31 sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Une aliquote (0,80 g) du résidu obtenu est ensuite chromatographiée (appareillage CLHP) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 6 µm, diamètre 4 cm, hauteur 10 cm), en éluant sous une pression de 40 bars, (débit de 50 ml par minute) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Après concentration à sec des fractions 13 à 17 sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,19 g de {[tertiobutyloxycarbonylamino-2 (méthoxy-2 phényl)-2]acétyl}-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR, diastéréoisomère forme B), sous la forme d'un solide blanc, utilisé tel quel à l'étape suivante.

L' {[amino-2 (méthoxy-2 phényl)-2]acétyl}-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR, diastéréoisomère forme

B) est préparé comme décrit à l'exemple 9, à partir 0,190 g de  
{[tertiobutyloxycarbonylamino-2 (méthoxy-2 phényl)-2]acétyl}-2 cyano-  
méthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR,  
diastéréoisomère forme B), et de 3,0 cm<sup>3</sup> de dioxane chlorhydrique 2N.

- 5 On obtient, après traitement par 2,0 cm<sup>3</sup> de soude 1N, 0,08 g du  
composé {[amino-2 (méthoxy-2 phényl)-2]acétyl}-2 cyanométhyl-6  
(méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR, diastéréo-  
isomère forme B), sous la forme d'un solide blanc.

- Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : (à  
10 température ambiante, on observe le mélange de rotamères). De 1,35 à  
1,90 (mt, 3H :CH<sub>2</sub> 7 et 1H du CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,20 à 2,55 (mt, 4H : H 6 -  
l'autre H du CH<sub>2</sub> 5 et CH<sub>2</sub>CN) ; de 2,45 à 2,75 (mt, 2H : H 7a et H  
3a) ; de 2,85 à 3,65 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; 3,58 - 3,76 - 3,81 et 3,84 (4  
s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,35 et 4,95 (2 d, J = 1,5 Hz, 1H en  
15 totalité : OH) ; 4,67 et 4,80 (2 s, 1H en totalité : ArCH) ; de 6,65  
à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) :  
3420+3390+3320, 3110+3075, 2970+ 2940, 2890+2860, 2840, 2245, 1640,  
1600+1585+1490, 1560, 1455+1445, 1240, 1105, 1050, 1030, 960, 755.

- 20 L'acide [tertiobutyloxycarbonylamino-2-(RS)-(méthoxy-2 phényl)-2]  
acétique est préparé à partir de l'orthométhoxy benzaldéhyde selon la  
procédure décrite par E.N. CHAUVEL et coll., J. Med. Chem. (1994),  
37, 1339-1346.

#### Exemple 11

- 25 Cyanométhyl-6 phényl-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-  
4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) :

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 14 ci-après, à  
partir de 0,63 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 phényl-4 perhydro-  
isoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) et de 0,39 g d'acide méthoxy-2  
30 phénylacétique, on obtient 0,56 g de cyanométhyl-6 phényl-4

(méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 403 K,  $\delta$  en ppm) : 1,60 et 1,97 (respectivement mt et d large ( $J = 14$  Hz), 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ; 1,72 et 1,87 (respectivement mt et d large ( $J = 14$  Hz), 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,40 à 2,60 (mt, 3H : H 6 et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; de 2,50 à 2,75 (mt, 1H : H 7a) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 1H : H 3a) ; de 3,15 à 3,80 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2$  et  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; vers 3,80 (s large, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,48 (s, 1H : OH) ; de 6,85 à 7,55 (mt, 9H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3580, 3400, 2980+2950, 2890, 2855, 2840, 2250, 1635, 1605+1580+1495, 1450, 1250, 1115, 1050, 1035, 970.

Le chlorhydrate de cyanométhyl-6 phényl-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13 ci-après, à partir de 1,05 g de cyanométhyl-6 phényl-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) et de 5  $\text{cm}^3$  d'une solution 7N d'acide chlorhydrique dans le dioxane, on obtient 0,63 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 phényl-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

Le cyanométhyl-6 phényl-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13 ci-après, à partir de 1,1 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 phényl-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) et de 0,214 g de cyanure de potassium, on obtient 1,05 g de cyanométhyl-6 phényl-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) sous la forme d'une huile jaune.



Le p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 phényl-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,7 g de bromure de phénylmagnésium dans 9 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, on ajoute, à température ambiante, 2 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité 4 heures au reflux, puis traité par 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 20 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 16 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,08 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 phényl-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

#### Exemple 12

Cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13 ci-après, à partir de 1,67 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR)] et de 0,29 g de cyanure de potassium, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes), 0,86 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6RS,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ ,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,52 et 1,90 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ; 1,82 et 2,02 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,30 à 2,60 (mt, 3H : H 6 et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; de 2,50 à 2,75 (mt, 2H : H 7a et H 3a) ; de 3,00 à 3,80 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2$  et  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,68 et 3,78 (2 s, 3H en totalité :  $\text{OCH}_3$ ) ; de 6,80 à 7,70 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre Infra-rouge (bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3340, 3080+3020, 2955+2930, 2880, 2865, 2835, 2240, 1620, 1590+1580+1500+1480, 1465+1450+1435+1425, 1250, 1210, 1110, 1055, 1025, 965, 760.

Le p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

- 15 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13 ci-après, à partir de 1,67 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), de 1,23 g de chlorure de p-toluènesulfonyle et de 0,9  $\text{cm}^3$  de triéthylamine, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice
- 20 (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), 1,67 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme
- 25 d'une meringue blanche.

L'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 1,48 g de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 0,98 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique dans 20  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,066 g d'hydroxy-1-benzotriazole et
- 30

1,15 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On agite 18 heures à température ambiante puis on lave la phase organique par 20 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 27 à 50 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,33 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

#### Exemple 13

15 Cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) :

A une solution de 1,55 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde on ajoute à température ambiante 0,35 g de cyanure de potassium. Le mélange réactionnel est agité 18 heures à 50°C, puis dilué par 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, la phase organique est lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient, après cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 1,74 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) sous la forme de cristaux blancs fondant à 182°C.

Le p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 1,17 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante, 4,2 g de chlorure de p-toluènesulfonyle, puis 3,1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 18 heures, puis lavé par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 22 à 35 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,95 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

L'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 3,72 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à 0°C, 3,35 g de carbonyldiimidazole, puis on agite à cette température pendant 1 heure 30 minutes. On ajoute ensuite à 0°C une solution d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans le dichlorométhane obtenue par lavage d'une solution de 4,57 g de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane par 34,4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 1N. Le mélange réactionnel est agité 18 heures à température ambiante, puis lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,5 cm,

hauteur 29 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 75 cm<sup>3</sup>. Les fractions 81 à 99 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,95 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

Le chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être obtenu de la façon suivante :

- 10 A une solution de 3,35 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 35 cm<sup>3</sup> de dioxane on ajoute à température ambiante 17 cm<sup>3</sup> d'une solution 7N de chlorure d'hydrogène dans le dioxane. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 heures, puis
- 15 concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après trituration dans l'oxyde de diisopropyle, on obtient 2,77 g de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

- L'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 tert-butyloxycarbonyl-2
- 20 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

- A une solution de 16,5 cm<sup>3</sup> de fluoro-2 bromobenzène dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à -78°C, on ajoute goutte à goutte 94,4 cm<sup>3</sup> d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Le
- 25 mélange réactionnel est agité 2 heures à -78°C, puis on ajoute une solution de 8,1 g d'hydroxyméthyl-6 tert-butyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,6SR,7aSR) dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite ensuite le mélange réactionnel 48 heures à température ambiante, puis on le traite par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée
- 30 en chlorure d'ammonium, on extrait par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur

colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 35 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 75 cm<sup>3</sup>. Les fractions 21 à 45 sont  
5 réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,35 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 tert-butyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

#### Exemple 14

10 Cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (hydroxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13, à partir de 1,67 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR)  
15 et de 0,104 g de cyanure de potassium, on obtient 0,35 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue rose.

A une solution de 0,168 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR)  
20 dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, on ajoute 0,032 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 10 %, puis le mélange réactionnel est hydrogéné sous agitation au reflux. Après 4 heures de réaction, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression  
25 réduite (2,7 kPa). On obtient, après trituration dans l'oxyde de diisopropyle, 0,08 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (hydroxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 403  
30 K, δ en ppm) : 1,60 et 1,98 (respectivement mt et d large (J = 14 Hz), 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,89 et 2,05 (respectivement d large (J = 14 Hz) et mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,40 à 2,60 (mt, 3H : H 6 et

$\text{CH}_2\text{CN}$ ) ; de 2,50 à 2,90 (mt, 2H : H 7a et H 3a) ; de 3,10 à 3,80 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2$  et  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,80 (mf étalé : OH) ; de 6,75 à 7,70 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3430,  
5 3080+3040, 2925, 2890, 2855, 2790+2745+2640, 2250, 1625,  
1600+1490+1485, 1460, 1255, 1210, 1100, 1040, 970, 760.

Le p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

- 10 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13, à partir de 0,72 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), de 0,55 g de chlorure de p-toluènesulfonyl et de  $0,4 \text{ cm}^3$  de triéthylamine, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice  
15 (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes), 0,51 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la  
20 forme d'une meringue blanche.

L'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 0,8 g d'acide benzyloxy-2 phénylacétique dans  
25  $10 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane, refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute 0,54 g de carbonyldiimidazole. On agite 2 heures à cette température, puis on ajoute 0,8 g de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et  $1,04 \text{ cm}^3$  de diisopropyl-éthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante  
30 18 heures, puis on lave la phase organique par  $10 \text{ cm}^3$  d'eau, puis par  $10 \text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 18 à 50 sont  
 5 réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,72 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 (benzyloxy-2 phénylacétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

#### Exemple 15

10 Cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13, à partir de 0,07 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR)  
 15 et de 0,015 g de cyanure de potassium, on obtient, 0,024 g de cyanométhyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques  
 20 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 413 K, δ en ppm) : 1,58 (dt, J = 14 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> 7) ; de 1,80 à 2,00 (mt, 6H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 7 - 1H du CH<sub>2</sub> 5 et CH<sub>2</sub> de la pyrrolidine) ; 2,03 (t large, J = 13 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,45 à 2,55 (mt, 3H : H 6 et CH<sub>2</sub>CN) ; de 2,50 à 2,70 (mt, 2H : H 7a et H 3a) ; 3,04 (mt,  
 25 4H : NCH<sub>2</sub> de la pyrrolidine) ; de 3,00 à 3,70 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; de 6,75 à 7,70 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>) : 3430, 3070+3030, 2970+2930, 2880, 2860, 2825, 2250, 1625, 1605+1585+1495+1485, 1455, 1210, 1100, 1010, 970, 765.



Le p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 13, à partir de  
5 0,2 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), de 0,168 g de chlorure de p-toluènesulfonyle et de 0,124 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, on obtient 0,07 g de p-toluènesulfonyloxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,  
10 6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue blanche.

L'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 14, à partir de  
15 0,73 g de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 0,68 g d'acide (pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétique, on obtient 0,2 g d'hydroxyméthyl-6 (fluoro-2 phényl)-4 [(pyrrolidinyl-1)-2 phénylacétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) sous la forme d'une meringue  
20 blanche.

#### Exemple 16

Azidométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) :

A une solution portée à 50°C de 9,0 g de (méthoxy-2 phényl)-4  
25 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 1,68 g d'azoture de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 350 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau,  
30 séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,0 g d'azidométhyl-6 (méthoxy-2

phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : (à température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,16 et 1,22 (2 d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,38 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  7) ; 1,44 et 1,60 (2 d larges,  $J = 13$  Hz, 1H en totalité : 1H du  $\text{CH}_2$  5) ; 1,75 et 1,83 (2 d larges,  $J = 14$  Hz, 1H en totalité : l'autre H du  $\text{CH}_2$  7) ; de 2,20 à 2,35 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  5 et H 6) ; 2,37 et 2,49 (2 mts, 1H : H 7a) ; 2,61 et 2,75 (2 mts, 1H : H 3a) ; de 2,90 à 3,70 (mt, 4H :  $\text{NCH}_2$ ) ; 3,21 (mt, 2H :  $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 3,59 - 3,76 - 3,80 et 3,85 (4s, 6H en totalité :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,96 et 4,11 (2 q,  $J = 7$  Hz, 1H en totalité :  $\text{ArCH}$ ) ; 4,19 et 4,80 (2 s larges, 1H en totalité : OH) ; de 6,65 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

#### Exemple 17

15 Azidométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) :

A une solution de 2,03 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 tosylméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 10  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, on ajoute 0,35 g d'azoture de sodium. 20 Après 8 heures de chauffage à 50°C et 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 150  $\text{cm}^3$  d'eau, extrait 2 fois par 40  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 50  $\text{cm}^3$  d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,6 g d'azidométhyl-6 25 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6 avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$  d4, à une température de 393 K,  $\delta$  en ppm) : la coalescence n'est pas totale, on observera encore quelques 30 dédoublements dus au mélange de rotamères. 1,48 et 1,90 (respectivement dt et d large,  $J = 14$  et 6 Hz et  $J = 14$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ; 1,70 et 2,22 (respectivement mt et t large ( $J = 13$

Hz), 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,30 à 2,50 (mt, 1H : H 6) ; de 2,50 à 2,75 (mt, 1H : H 7a) ; 2,86 (mt, 1H : H 3a) ; de 3,00 à 3,80 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,26 (d, J = 6 Hz, 2H : CH<sub>2</sub>N) ; 3,70 et 3,81 (2 s larges, 3H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,85 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3400, 3070, 2925, 2880, 2835, 2095, 1625, 1600+1580+1495+1480, 1460, 1435, 1285, 1245+1235, 1105, 1050, 1030, 960, 755.

Le (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 tosylméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 3,4 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 2,24 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 3,05 g de chlorure de p.toluènesulfonyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est lavé avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 4,1 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 tosylméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,45 et 1,80 (respectivement dt et d large, J = 14 et 5,5 Hz et J = 14 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,60 et 2,12 (respectivement d large et t, J = 13 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; 2,41 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; de 2,35 à 2,70 (mt, 2H : H 6 et H 7a) ; 2,82 (mt, 1H : H 3a) ; de 3,00 à 3,65 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,75 (s large, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,00 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>O) ; de 6,85 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques) ; 7,45 et 7,78 (2 d, J = 7,5 Hz, 2H chacun : H Aromatiques du tosylyle).

L'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 3 g d'hydroxyméthyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4  
5 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) et de 1,8 g d'acide (méthoxy-2 phényl) acétique dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 2,3 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 30 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de  
10 magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,20 mm, hauteur cm) dans de l'acétate d'éthyle puis dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après séchage sous pression réduite, un solide  
15 blanc qui, après recristallisation dans un mélange d'éther éthylique et d'acétonitrile, donne 2,1 g d'hydroxyméthyl-6 [(méthoxy-2) phényl]-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme de cristaux blancs. PF = 162°C.

RMN (DMSO d<sub>6</sub> + AcOD, 250 MHz, T=403°K), δ (ppm) : 1,42 et 1,85 (m et d, 2x1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1,69 et 2,04 (d et t, 2x1H, C-CH<sub>2</sub>-CH), 2,17 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>OH), 2,57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH), 2,85 (t, 1H, CH-CH-C), 3,17 et 3,40 (m et d, 2x1H, -N-CH<sub>2</sub>-CH), 3,35 (d, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3,47 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Ph), 3,49 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,80-7,55 (8H, aromatiques).

25 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3430, 3075, 3000-2875, 2835, 1620, 1605, 1495, 1485, 1460, 1435, 1245, 1055, 1030, 750.

#### Exemple 18

Cyanoaminométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2  
30 perhydroisoindolol-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) :

A une solution de 1,0 g d'aminométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) dans 10,0 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0,25 g de bromure de cyanogène. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange  
5 est concentré à sec à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, diamètre 2,0 cm, hauteur 47 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes) et en  
10 recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Après concentration à sec des fractions 31 à 42, on obtient 0,20 g de cyanoaminométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques  
15 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,45 et 1,92 (respectivement dt et d large, J = 14 et 6 Hz et J = 14 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,73 et 2,12 (respectivement d large et t large, J = 13 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; 2,33 (mt, 1H : H 6) ; 2,62 (mt, 1H : H 7a) ; 2,86 (mt, 3H : H 3a et CH<sub>2</sub>N) ; de 3,10 à 3,80 (mt, 6H : NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Ar) ; 3,75 (mf, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 6,85 à  
20 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) : 3410, 3200, 3070, 2925, 2880, 2840, 2215, 1620, 1600+1490+1480, 1460, 1435, 1285, 1245+1235, 1105, 1050, 1030, 960, 755.

25 L'aminométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) peut être préparé de la façon suivante :

Un mélange de 6,05 g d'azidométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), 0,6 g de  
30 palladium sur charbon à 10 % et 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol est chauffé à 60°C. Après bullage d'hydrogène pendant 3 heures, le mélange réactionnel est laissé 20 heures à 20°C puis purgé à l'aide d'un courant d'azote, filtré et concentré sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,7 g

d'aminométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$  avec ajout de quelques  
 5 gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ , à une température de 393 K,  $\delta$  en ppm) : 1,47 et 1,95 (respectivement dt et d large,  $J = 14$  et 6 Hz et  $J = 14$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  7) ; 1,81 et 2,15 (respectivement d large et t,  $J = 13$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  5) ; de 2,35 à 2,55 (mt, 1H : H 6) ; de 2,55 à 2,75 (mt, 1H : H 7a) ; 2,75 (mt, 2H :  $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 2,90 (mt, 1H : H 3a) ;  
 10 de 3,10 à 3,80 (mt, 6H :  $\text{NCH}_2$  et  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,75 (s large, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,85 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; de 6,85 à 7,65 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 3100+3070, 2940+2925, 2880, 2840, 2245, 1635, 1600+1585+1590+1495+1490, 1460+1435, 1245, 1110, 1055, 1030, 965,  
 15 755.

#### Exemple 19

Fluorométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(diastéréoisomère forme A, 3aS,4S, 6R,7aR) :

20 A une solution de 0,5 g de (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 tosyloxyméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S, 6R,7aR) dans 15  $\text{cm}^3$  de diéthylène glycol et 3  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute 0,24 g de fluorure de potassium. Après agitation pendant 20 heures à 60°C, puis 24 heures à 85°C, on ajoute au mélange  
 25 réactionnel refroidi à 20°C, 50  $\text{cm}^3$  d'eau et 30  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. La phase organique est prélevée, et la phase aqueuse réextraite avec 10  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont ensuite lavés par 20  $\text{cm}^3$  de saumure, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa).  
 30 Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 35 cm), sous une pression de 0,1 bar d'azote en éluant par un mélange de

cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 22 sont concentrées à sec puis le résidu est concrété dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient après filtration et séchage sous pression  
 5 réduite (2,7 kPa), 50 mg de fluorométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4- (diastéréoisomère forme A, 3aS,4S,6R,7aR), sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques  
 10 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,28 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,50 et 1,82 (respectivement mt et d large (J = 14 Hz), 1H chacun : CH<sub>2</sub> 7) ; 1,65 et 2,21 (respectivement mt et  
 t (J = 13 Hz), 1H chacun : CH<sub>2</sub> 5) ; de 2,30 à 2,60 (mt, 2H : H 6 et H 7a) ; 2,80 (mt, 1H : H 3a) ; de 3,00 à 3,90 (mt, 4H : NCH<sub>2</sub>) ; de 3,60  
 15 à 3,90 et 3,82 (respectivement mf et s, 6H en totalité : OCH<sub>3</sub>) ; 4,10 (mt, 1H : ArCH) ; 4,30 (dd, J = 47,5 et 6 Hz, 2H : CH<sub>2</sub>F) ; de 6,80 à 7,30 (mt, 8H : H Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) :  
 3560+3430, 3110+3070, 2970+2935, 2885, 2835, 1625, 1600+1585+1490,  
 20 1460+1435, 1250, 1105, 1060, 1030, 1020 + 1000, 960, 795, 755.

#### Exemple 20

Bromométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2  
 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR) :

Une solution de 1,16 g de (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2  
 25 phényl)acétyl]-2 tosylméthyl-6 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS, 6SR,7aSR) et de 0,345 g de bromure de lithium anhydre dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétone est portée au reflux pendant 18 heures puis concentrée à volume réduit (10 cm<sup>3</sup>). Après ajout de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, le mélange est extrait par 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lavé par 20 cm<sup>3</sup> d'eau puis  
 30 séché sur sulfate de magnésium. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu, lavé par 20 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, est essoré, séché sous pression réduite (2,7 kPa). On

obtient 0,66 g de bromométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,6SR,7aSR), sous la forme d'un solide blanc.  $PF_K = 191^\circ C$ .

Spectre de R.M.N.  $^1 H$  (400 MHz,  $(CD_3)_2SO$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : (à  
5 température ambiante, on observe le mélange de rotamères). 1,48 et  
1,96 (respectivement mt et d large ( $J = 14$  Hz), 1H chacun :  $CH_2$  7) ;  
1,63 et de 2,25 à 2,45 (2 mts, 1H chacun :  $CH_2$  5) ; de 2,25 à 2,45  
(mt, 1H : H 6) ; 2,55 et 2,63 (2 mts, 1H en totalité : H 7a) ; 2,80  
et 2,85 (2 mts, 1H en totalité : H 3a) ; de 2,90 à 3,70 (mt, 8H :  
10  $NCH_2 - CH_2Ar$  et  $CH_2Br$ ) ; 3,70 -3,78 -3,80 et 3,82 (4 s, 6H en  
totalité :  $OCH_3$ ) ; 4,88 (mt, 1H : OH) ; de 6,85 à 7,65 (mt, 8H : H  
Aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $cm^{-1}$ ) : 3420,  
3340, 3070+3050+3030+3010, 2990, 2970+2940+2920, 2900+2880, 2860,  
15 2840, 1630, 1600+1500+1485, 1460+1440, 1410, 1275+1230, 1250, 1110,  
1050, 1030, 950, 755.

#### Exemple 21

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [phényl-2 propionyl-(S)]-2  
perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé de la façon  
20 suivante :

A une solution de 1,43 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4  
perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) dans 20  $cm^3$  de dichlorométhane,  
on ajoute 0,87  $cm^3$  de diisopropyléthylamine, 0,75 g d'acide phényl-2  
propionique-(S), 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 1,05 g  
25 de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide.  
Après 20 heures d'agitation à  $20^\circ C$ , le milieu réactionnel est lavé  
deux fois par 30  $cm^3$  d'eau, séché sur sulfate de magnésium, puis  
concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est  
chromatographié sur une colonne de silicagel (granulométrie 0,04 -  
30 0,063 mm, hauteur 32 cm, diamètre 2,8 cm), en éluant sous une  
pression de 0,6 bar d'azote, par un mélange de cyclohexane et  
d'éthyle (50/50 en volumes), et en recueillant des fractions de  
25  $cm^3$ . Les fractions 19 à 35 sont concentrées à sec sous pression  
réduite (2,7 kPa). On obtient 1,20 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2



phényl)-4 [phényl-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  dans DMSO + AcOD, T=393K,  $\delta$  en ppm (250 MHz):  
1,33 (3H, d, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,51 et 1,90 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,70 et  
5 2,27 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,40 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$  et CH), 2,53 (1H, m, CH), 2,78 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 3,0 et 3,6 (4H, m, 2 fois  $\text{NCH}_2$ ), 3,77 (1H, m, CH), 3,82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), entre 6,7 et 7,7 (9H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3065  
10 + 3030, 2975, 2935, 2250, 1635, 1605 + 1585 + 1490, 1240, 1030, 760, 705.

#### Exemple 22

Le cyanométhyl-6 [(fluoro-2 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4  
perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant  
15 comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,155 g d'acide (fluoro-4 phényl)acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de  
20 chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 puis acétate d'éthyle pur), 0,24 g de cyanométhyl-6 [(fluoro-2 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-  
25 (3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO +  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (400 MHz) :  
mélange 50/50 des deux rotamères : 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,63 et 2,38 (1H chacun, respectivement : t, J=10Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2  
30 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,80/2,89 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,95 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,60 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3069, 2941; 2884; 2853, 2838, 2243, 1631, 1583; 1493; 1455; 1437, 1455, 1233, 1027, 757.

#### Exemple 23

- 5 Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(tolyl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,147 g  
10 d'acide orthotolylacétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 puis par de  
15 l'acétate d'éthyle pur), 0,250 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(tolyl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO +  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz) : mélange 55/45 des deux rotamères: 1,50 et 1,88 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ),  
20 1,65 et 2,38 (1H chacun, respectivement : t, J=10Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), 2,17/2,21 (3H, s,  $\text{PhCH}_3$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,80/2,87 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 3,80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,90 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,60 (8H, m, H arom.).

- 25 Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3600 + 3250, 3070; 3020, 2945; 2885, 2838, 2243, 1630, 1581; 1485; 1453; 1438, 1453, 1235, 1027, 753.

#### Exemple 24

- 30 Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(thiényl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,140 g d'acide thiényl-3 acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g

d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 en volumes), 0,18 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(thiényl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz) : mélange 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,89 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,63 et 2,38 (1H chacun, respectivement : t, J=8Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,78/2,87 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,90 et 3,70 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,92 (1H, s, OH), entre 6,85 et 7,65 (7H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3095; 3070, 2935; 2880, 2838, 2243, 1625, 1581; 1485; 1453; 1438, 1453, 1235, 1027, 758.

#### Exemple 25

Le cyanométhyl-6 [méthoxy-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,170 g d'acide méthoxy-2 phényl-2 acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyl-éthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50), 0,180 g de cyanométhyl-6 [méthoxy-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz): mélange 55/45 des deux rotamères: 1,44 et 1,84 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,49/1,61 et 2,34 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,44 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), entre 2,20 et 2,55 (2H, m, 2 CH), 2,68 (1H, t, J=4Hz, CH), entre 2,80 et 3,70 (4H, m,

CH<sub>2</sub>N), 3,75/3,77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,58/4,88 (1H, d, J=1Hz, OH), 4,78/4,90 (1H, s, OH), entre 6,75 et 7,60 (9H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250 3073; 3030, 2940; 2886; 2853, 2838, 2244, 1635, 1600; 1582; 1486; 5 1452; 1438, 1452, 1236, 1105, 1029, 759, 700.

#### Exemple 26

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(thiényl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de  
10 chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-  
isoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,14 g  
d'acide thiényl-2 acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 0,01 g  
d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de  
15 purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution  
par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 en volumes  
puis par de l'acétate d'éthyle pur), 0,24 g de cyanométhyl-6  
(méthoxy-2 phényl)-4 [(thiényl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-  
(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

20 Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO, T=300K, δ en ppm (400 MHz): mélange  
50/50 des deux rotamères: 1,52 et 1,90 (1H chacun, respectivement: m  
et t, J=16Hz, CH<sub>2</sub>), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement : t, J=8Hz  
et m, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et CH<sub>2</sub>CN), 2,80/2,90 (1H,  
t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (4H, m, 2 CH<sub>2</sub>N), entre 3,70 et 3,90  
25 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO), 3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,88 (1H, s, OH), entre 6,85 et  
7,60 (7H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250,  
3105; 3070, 2930; 2885; 2839, 2244, 1633, 1581; 1485; 1453; 1438,  
1453, 1236, 1027, 759.

#### 30 Exemple 27

Le cyanométhyl-6 [(diméthoxy-2,3 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2  
phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en  
opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de

chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-  
isoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,196 g  
d'acide (diméthoxy-2,3 phényl)acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyl-  
éthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de  
5 chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On  
obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 -  
0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle  
50/50), 0,150 g de cyanométhyl-6 [(diméthoxy-2,3 phényl) acétyl]-2  
(méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la  
10 forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : mélange  
50/50 des deux rotamères: 1,48 et 1,88 (1H chacun, respectivement: m  
et d, J=16Hz, CH<sub>2</sub>), 1,63 et 2,38 (1H chacun, respectivement : t,  
J=8Hz et d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,45 (1H, m, CH), 2,50 (2H, m,  
15 CH<sub>2</sub>CN), 2,42/2,62 (1H, m, CH), 2,77/2,86 (1H, t, J=6Hz, CH), entre  
2,95 et 3,65 (6H, m, 2 CH<sub>2</sub>N et PhCH<sub>2</sub>CO), 3,64/3,70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),  
3,82 (6H, s, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,89 (1H, s, OH), entre 6,70 et 7,55 (7H, m, H  
arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250,  
20 3073, 2938; 2886, 2838, 2244, 1628, 1600; 1585; 1486; 1452; 1438,  
1452, 1275; 1236, 1080; 1025; 1008, 759.

L'acide (diméthoxy-2,3 phényl)acétique peut être préparé selon la  
méthode décrite par W. WENNER., J. Org. Chem, 548 (1950).

#### Exemple 28

25 Le [(chloro-2 phényl) acétyl]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4  
perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant  
comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de  
chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydro-  
isoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,17 g  
30 d'acide chloro-2 phényl acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine,  
0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de  
chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On  
obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 -  
0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle  
35 50/50 en volumes puis par de l'acétate d'éthyle pur), 0,25 g de

[(chloro-2 phényl) acétyl]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (400 MHz): mélange  
5 50/50 des deux rotamères: 1,52 et 1,92 (1H chacun, respectivement: m et t, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,66 et 2,40 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,75 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,81/2,90 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,80 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 3,82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,90/4,92 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,65 (8H, m, H  
10 arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3068, 2939; 2883, 2838, 2243, 1630, 1598; 1581; 1484; 1453; 1438, 1553, 1235, 1027, 754.

#### Exemple 29

15 Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacétyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,140 g d'acide  
20 phénylacétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50), 0,240 g  
25 de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacétyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (400 MHz): mélange  
50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,88 (1H chacun, respectivement: m et d, J=12Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :dd, J=10  
30 et 16 Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,30 et 2,45 (1H, m, CH), 2,50 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,57/2,63 (1H, m, CH), 2,78/2,85 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,50 (4H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$ ), entre 3,50 et 3,75 (2H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 3,80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,88/4,92 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,60 (9H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3062; 3028, 2939; 2883; 2853, 2838, 2243, 1624, 1602; 1582; 1485; 1456; 1437, 1456, 1235, 1028, 758; 724, 697.

#### Exemple 30

- 5 Le cyanométhyl-6 [(diméthoxy-3,4 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,200 g d'acide
- 10 (diméthoxy-3,4 phényl)acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par de l'acétate d'éthyle pur), 0,15 g de
- 15 cyanométhyl-6 [(diméthoxy-3,4 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz) : mélange
- 20 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et d, J=8Hz,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,77/2,82 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,90 et 3,65 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), entre 3,65 et 3,95 (9H, s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 4,83/4,87 (1H, s, OH), entre 6,65 et 7,60 (7H, m, H arom.).

- 25 Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3075, 2937; 2886, 2836, 2243, 1622, 1592; 1516; 1485; 1456; 1436, 1556, 1236, 1027, 788, 760.

#### Exemple 31

- Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(trifluorométhyl-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,200 g d'acide
- 30 (trifluorométhyl-2 phényl)acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthyl-

amine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange decyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50), 0,250 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(trifluorométhyl-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue beige clair.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (400 MHz): mélange 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et d, J=8Hz,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,45 (1H, m, CH), 2,50 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,57/2,68 (1H, m, CH), 2,80/2,88 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,65 (4H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,65/3,77 (2H, s,  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 3,82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,95/4,96 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,75 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3073, 2925; 2886; 2853, 2838, 2244, 1632, 1582; 1486; 1452; 1438, 1452, 1315, 1236, 1158; 1118, 1029, 767; 759.

### Exemple 32

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,166 g d'acide (méthoxy-4 phényl)acétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50), 0,150 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO, T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz): mélange 50/50 des deux rotamères: 1,49 et 1,88 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,77/2,82 (1H,



t, J=6Hz, CH), entre 2,90 et 3,70 (6H, m, 2 CH<sub>2</sub>N et PhCH<sub>2</sub>CO), 3,753,77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,81/3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,85/4,92 (1H, s, OH), entre 6,75 et 7,65 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250,  
5 3070, 2937; 2884, 2836, 2243, 1620, 1582; 1513; 1485; 1454; 1438, 1454, 1245, 1030, 812, 757.

### Exemple 33

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-3 phényl) acétyl]-2  
perhydroisindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant  
10 comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de  
chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroiso-  
indolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,166 g d'acide  
(méthoxy-3 phényl) acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine,  
0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de  
15 chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On  
obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 -  
0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle  
50/50), puis recristallisation dans de l'acétonitrile, 0,20 g de  
cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-3 phényl) acétyl]-2  
20 perhydroisindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme de cristaux  
blancs. PF<sub>K</sub> = 152°C.

Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO, T=300K, δ en ppm (300 MHz): mélange  
50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement: m  
et d, J=16Hz, CH<sub>2</sub>), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz  
25 et d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et CH<sub>2</sub>CN),  
2,79/2,85 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (6H, m, 2 CH<sub>2</sub>N et  
PhCH<sub>2</sub>CO), 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,81/3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,90/4,95 (1H,  
s, OH), entre 6,75 et 7,75 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250,  
30 3053, 2939; 2885, 2836, 2243, 1625, 1600; 1583; 1489; 1454; 1438,  
1454, 1235, 1028 759.

Exemple 34

Le cyanométhyl-6 [(fluoro-3 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de  
5 chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,155 g d'acide (fluoro-4 phényl)acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de  
10 (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 puis acétate d'éthyle pur), 0,20 g de cyanométhyl-6 [(fluoro-3 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

15 Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO + CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, T=300K, δ en ppm (300 MHz): mélange 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz, CH<sub>2</sub>), 1,64 et 2,38 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et CH<sub>2</sub>CN), 2,80/2,87 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70  
20 (6H, m, 2 CH<sub>2</sub>N et PhCH<sub>2</sub>CO), 3,80/3,81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), entre 6,85 et 7,65 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3600 3250, 3063, 2930; 2885, 2839, 2244, 1627, 1589; 1487; 1453; 1438, 1453, 1236, 1027, 759.

25 Exemple 35

Le cyanométhyl-6 [(fluoro-4 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de  
30 chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,155 g d'acide (fluoro-4 phényl)acétique, 0,21 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,210 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution  
35 par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50 puis

acétate d'éthyle pur), 0,20 g de cyanométhyl-6 [(fluoro-4 phényl) acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre DE RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO +  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz):  
5 mélange 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,88 (1H chacun, respectivement: m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,64 et 2,39 (1H chacun, respectivement :t, J=8Hz et d, J=8Hz,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,80/2,87 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 3,82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), entre 6,90 et 7,65  
10 (8H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 3250, 3070; 3050, 2931; 2885, 2840, 2244, 1624, 1582; 1510; 1485; 1454; 1437, 1554, 1234, 1027, 816, 758.

#### Exemple 36

15 Le cyanométhyl-6 [(difluoro-3,4 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,32 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,17 g d'acide  
20 difluoro-3,4 phénylacétique, 0,21  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,21 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification chromatographique (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution  
25 par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 40/60 puis 20/80 en volumes), 0,100 g de cyanométhyl-6 [(difluoro-3,4 phényl)acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO- $d_6$  +  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz):  
30 mélange 50/50 des deux rotamères: 1,50 et 1,90 (1H, respectivement m et d, J=16Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,63 et 2,38 (1H, respectivement :t, J=10Hz et m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,35 et 2,70 (4H, m, 2 CH et  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,80/2,85 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,70 (6H, m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$  et  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,90 (1H, s, OH), entre 6,85 et 7,60 (7H, m, H arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600; 3250, 3072, 2940; 2880; 2850, 2838, 2243, 1625, 1581; 1515; 1485; 1453; 1437, 1453, 1235, 1028, 757.

#### Exemple 37

- 5 Le cyanométhyl-6 [hydroxy-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1, à partir de 1,4 g de chlorhydrate de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-(3aS,4S,6S,7aR), 40  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,66 g d'acide
- 10 S-(+)-mandélique, 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, 0,88  $\text{cm}^3$  de diisopropyléthylamine, et 0,93 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide.

On obtient après purification par chromatographie puis cristallisation dans l'acétate d'éthyle et séchage à 45°C sous

15 pression réduite (2,7 kPa), 1,17 g de cyanométhyl-6 [hydroxy-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) sous la forme de cristaux blancs.  $\text{PF}_K = 172^\circ\text{C}$ .

#### Exemple 38

- Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2
- 20 propionyl-(R)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 0,57 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 30  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,20  $\text{cm}^3$  de diisopropylamine, 0,36 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2-(R)-
- 25 propionique, préparé selon T. Matsumoto et collaborateurs: Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 340 (1985), 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,42 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient après purification par chromatographie puis séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 0,40 g
- 30 de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(R)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO,  $T=300\text{K}$ ,  $\delta$  en ppm (400 MHz): mélange 40/60 des rotamères: 1,16 et 1,23 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), entre 0,8 et

1,95 et à 2,35 (4H, m, 2 CH<sub>2</sub>), 2,30 (1H, m, CH), 2,43 et 2,47 (2H, m, CNCH<sub>2</sub>), 2,60 et 2,73 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,90 et 3,60 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), à 3,60, 3,76, 3,80 et 3,85 (6H au total, s, OCH<sub>3</sub>), 3,95 et 4,10 (1H, q, J=6Hz, CH), 4,28 et 4,88 (1H, d, J=1Hz, OH), entre 6,65 et 7,65 (8H au total, t ou d, J=7Hz, CH arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3410, 3060, 2930, 2830, 2245, 1620, 1600 + 1580 + 1490, 1240, 1030, 755.

### Exemple 39

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(pyridyl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 9, à partir de 0,57 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,35 g d'acide pyridyl-2 acétique, 0,36 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 0,42 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification par chromatographie (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de dichloro 1,2 éthane et de méthanol 95/5), 0,40 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(pyridyl-2) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO, T=300K, δ en ppm (400 MHz): mélange des rotamères: 1,50 et 1,88 (1H chacun, respectivement m et d, J=14Hz, CH<sub>2</sub>), 1,63 et 2,37 (1H chacun, m, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,50 (3H, m, CH<sub>2</sub>CN et CH), 2,55 et 2,63 (1H, m, CH), 2,79 et 2,90 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,93 et 3,50 (4H, m, 2 fois NCH<sub>2</sub>), entre 3,55 et 3,80 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,94 et 4,96 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,80 (7H, m, CH arom.), 8,49 (1H, m, CH arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3425, 3075, 2945, 2855, 2835, 2245, 1640, 1600 + 1570 + 1490, 1240, 1030, 760.

xemple 40

Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(pyridyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 9, à partir de 0,57 g de  
5 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,35 g d'acide pyridyl-3 acétique, 0,35 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine, 0,02 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et 0,40 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification par  
10 chromatographie (silicagel 0,06 - 0,200 mm, élution par un mélange de dichloro 1,2 éthane et de méthanol 95/5), 0,37 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(pyridyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO, T=300K, δ en ppm (400 MHz): mélange des  
15 rotamères: 1,50 et 1,90 (1H chacun, respectivement m et d, J=14Hz, CH<sub>2</sub>), 1,63 et 2,37 (1H chacun, m, CH<sub>2</sub>), entre 2,35 et 2,50 (3H, m, CH<sub>2</sub>CN et CH), 2,55 et 2,65 (1H, m, CH), 2,80 et 2,89 (1H, t, J=6Hz, CH), entre 2,95 et 3,55 (4H, m, 2 fois NCH<sub>2</sub>), entre 3,55 et 3,70 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 3,81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,94 (1H, s, OH), entre 6,90 et 7,70  
20 (6H, m, CH arom.), entre 8,40 et 8,50 (2H, m, CH arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>): 3420, 3060 + 3030, 2945, 2850, 2840, 2245, 1640, 1600 + 1580 + 1485, 1240, 1030, 790, 760, 705.

Exemple 41

25 Le cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 {[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl}acétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 21, à partir de 0,35 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,22 cm<sup>3</sup> de  
30 diisopropyléthylamine, 0,32 g d'acide {[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl} acétique, 0,01 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, et de 0,26 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide. On obtient, après purification par chromatographie (silicagel 0,06 - 0,200 mm, diamètre de la colonne 2,4 cm, hauteur  
35 27 cm, élution par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 50/50

en volumes), 0,30 g de cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4{[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl} acétyl}-2 perhydroiso-indolol-4-(3aS,4S,6S,7aR), sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO + AcOD, T=403K,  $\delta$  en ppm (400 MHz): 1,57 et 1,95 (1H chacun, respectivement m et d, J=14Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,78 et 2,28 (1H chacun, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,90 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,07 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,40 et 2,50 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$  et CH), 2,65 (1H, m, CH), 2,87 (1H, m, CH), entre 3,0 et 3,15 (6H, m, 3 fois  $\text{NCH}_2$ ), entre 3,35 et 3,45 (2H, m,  $\text{COCH}_2$ ), entre 3,50 et 3,65 (4H, m, 2 fois  $\text{NCH}_2$ ), 3,84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,09 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 4,94 et 4,96 (1H, s, OH), entre 6,85 et 7,60 (8H, m, CH arom.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3070, 2955, 2800, 2245, 1630, 1600 + 1585 + 1485, 1235, 1050, 1025, 755.

L'acide {[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl}acétique peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 5,3 g de {[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl}acétate de benzyle dans 50  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle et 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute 0,8 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 10 %, chauffe le mélange à 50°C, puis purge avec de l'azote. Après bullage d'hydrogène pendant 20 heures, la suspension est refroidie à température ambiante et purgée à l'aide d'un courant d'azote, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur une colonne d'alumine (granulométrie 100 mesh, hauteur 30 cm, diamètre 4,5 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 100  $\text{cm}^3$ . Les fractions 1 à 6 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,9 g d'acide {[(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl}acétique, sous la forme d'une huile épaisse.

Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (250 MHz): 1,90 (4H, m, 2  $\text{CH}_2$ ), 2,10 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), entre 2,95 et 3,10 (6H, m, 3  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,55 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,95 (2H, t, J=6Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 6,78 (1H, d, J=7Hz, H arom.), 6,90 (1H, t, J=7Hz, H arom.), 7,16 (1H, t, J=7Hz, H arom.), 7,20 (1H, d, J=7Hz, H arom.), 11,15 (1H, s, COOH).

Spectre infrarouge ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2890, 2805, 1735, 1625, 1605; 1590; 1500; 1475; 1460, 1250.

Le [(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl]acétate de benzyle peut être préparé de la façon suivante :

- 5 A une solution 5,3 g de [(bromo-3 propoxy)-2 phényl]acétate de benzyle dans 100  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile, on ajoute 2,06 g de carbonate de potassium, 0,5 g d'iodure de sodium, et 1,25  $\text{cm}^3$  de pyrrolidine. Après 3 heures de chauffage à 90°C, le mélange est refroidi à
- 10 température ambiante, additionné de 50  $\text{cm}^3$  d'eau puis dilué avec 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée avec de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,3 g de [(pyrrolidinyl-1)-3 propoxy]-2 phényl]acétate de benzyle, sous la forme d'une huile orangée.
- 15 Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$ , T=300K,  $\delta$  en ppm (250 MHz): 1,80 (4H, m, 2  $\text{CH}_2$ ), 1,95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,50 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,60 (2H, t, J=6Hz,  $\text{CH}_2\text{N}<$ ), 3,70 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,02 (2H, t, J=6Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 5,15 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), entre 6,80 et 7,40 (9H, m, H arom.).

- 20 Le [(bromo-3 propoxy)-2 phényl]acétate de benzyle peut être préparé selon le mode opératoire suivant :

- A une solution de 4,84 g d'[(hydroxy-2) phényl] acétate de benzyle dans 100  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile, on ajoute 5,2 g de carbonate de potassium et 40  $\text{cm}^3$  de dibromo-1,3 propane. Après 20 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange est refroidi à
- 25 température ambiante, puis filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu obtenu est repris par 200  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par deux fois 100  $\text{cm}^3$  d'eau, puis par 150  $\text{cm}^3$  de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est
- 30 chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06 - 0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 5 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100  $\text{cm}^3$ . Les fractions 18 à 28 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,0 g
- 35 de [(bromo-3 propoxy)-2 phényl]acétate de benzyle, sous la forme d'une huile.



- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$ ,  $T=300\text{K}$ ,  $\delta$  en ppm (250 MHz): 2,22 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,55 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,70 (2H, s,  $\text{PhCH}_2\text{CO}$ ), 4,10 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 5,20 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6,90 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ , H arom.), 6,98 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ , H arom.), entre 7,20 et 7,45 (7H, m, H arom.).
- 5 Spectre infrarouge ( $\text{CCl}_4$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3100; 3075; 3040, 2955; 2940; 2885, 1745, 1605; 1590; 1500; 1460, 1250, 1150, 700.

L'[(hydroxy-2) phényl] acétate de benzyle peut être préparé en opérant selon le mode opératoire suivant :

- 10 Une suspension de 22,6 g d'acide hydroxy-2 phényl acétique, 0,5 g d'acide para.toluène sulfonique dans 15,5  $\text{cm}^3$  d'alcool benzylique est portée au reflux pendant trois heures. On ajoute 2 g de Charbon actif 3S, filtre la suspension sur supercel et évapore à sec le filtrat sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 30 g d'[(hydroxy-2)
- 15 phényl] acétate de benzyle, sous la forme de cristaux.  $\text{PF}_K = 104^\circ\text{C}$ .

- La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques constituées par un produit de formule générale (I) ou un sel lorsqu'ils existent, éventuellement en association avec tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physio-
- 20 logiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie parentérale, orale, sublinguale, rectale, topique, transdermique, oculaire, intranasale ou en aérosols à visée pulmonaire.

- Les compositions stériles pour administration parentérale qui peuvent
- 25 être notamment utilisées sous forme de perfusions sont de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple
- 30 l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition

des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

- 5 Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires ou des capsules rectales, qui contiennent outre le produit actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 10 Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent  
15 également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes  
20 tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

- 25 Les compositions pour administration oculaires peuvent être des instillations.

Les compositions pour administration intranasale peuvent être des solutions ou des poudres pharmaceutiquement acceptables destinées à des gouttes ou à des pulvérisations.

- 30 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des

solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention peuvent être particulièrement utiles dans le traitement des douleurs d'origine traumatique, post-chirurgicale, menstruelle, céphaliques, dans les algies vasculaires de la face (cluster headache) et dans les traitements des migraines. Les nouveaux dérivés de l'isoindole sont également utiles dans le traitement de l'inflammation en rhumatologie, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et dans les troubles dus au dérèglement du système immunitaire, dans les traitements des inflammations en dermatologie tels que le psoriasis, l'herpès, les urticaires, les eczémas, les photodermatoses, les brûlures et dans les troubles inflammatoires dentaires ou oculaires et dans le domaine des sécrétions lachrymales ; ils sont également utiles dans les traitements des manifestations spasmodiques, douloureuses et inflammatoires des voies digestives (colites ulcéreuses, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn), des voies urinaires (hyperréflexies urinaires, cystites) et des voies respiratoires (asthme, hypersécrétion bronchique, bronchite chronique, rhinites) ainsi que dans les traitements anti-émétiques. Les produits selon l'invention peuvent également trouver une application dans les traitements de maladies neurologiques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dans les traitements des maladies inflammatoires et/ou autoimmunes et/ou démyélinisantes du système nerveux central et/ou périphérique (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathies d'origine virale ...), dans les syndromes neurologiques en relation avec une extravasation plasmatique (oedème de la moelle épinière, oedème cérébral...), en relation avec une atteinte de la barrière hématoencéphalique ou dans tout syndrome neurologique spastique (traitements myorelaxants). Les produits selon l'invention peuvent

également être utiles dans les traitements de l'anxiété, des psychoses, de la schizophrénie, de la maladie de Huntington ou encore dans les traitements des troubles cardiovasculaires tels que l'hypotension. Une autre application peut être également le  
 5 traitement des troubles gynécologiques, le traitement des troubles liés à une mauvaise régulation de la croissance (nanisme, hypothyroïdies secondaires à des maladies chroniques de l'enfant, ostéoporose, développement de greffes).

Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement.  
 10 Pour un adulte, elles sont généralement comprises entre 0,25 et 1500 mg par jour en prises échelonnées.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

15 L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

#### Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

20	- [amino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) .....	25 mg
	- amidon .....	83 mg
	- silice .....	30 mg
	- stéarate de magnésium .....	3 mg

#### 25 Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

	- cyanométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6S,7aR) .....	25 mg
30	- amidon .....	83 mg
	- silice .....	30 mg

- stéarate de magnésium ..... 3 mg

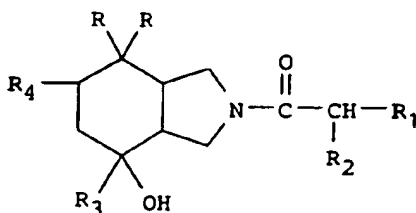
Exemple C

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

- 5 - azidométhyl-6 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,6R,7aR) ..... 25 mg
- amidon ..... 83 mg
- silice ..... 30 mg
- 10 - stéarate de magnésium ..... 3 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle

- le symbole  $R_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino),  
 10 alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués (par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6  
 15 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un  
 20 hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un  
 25 radical alcoyle ou alcoyloxy,

- le symbole  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, amino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy,

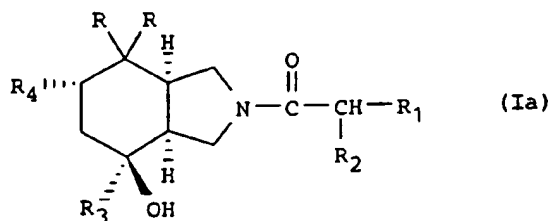
alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle ou acylamino,

- le symbole  $R_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, hydroxy ou par un atome de fluor, ou disubstitué par des radicaux trifluorométhyle, et

- le symbole  $R_4$  représente un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par un atome d'halogène ou par un radical cyano, azido ou cyanamido, et

- les symboles  $R$  sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou phényle,

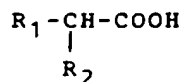
les radicaux alcoyle et acyle cités ci-dessus étant (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, sous forme racémique, sous ses formes stéréoisomères de structure :



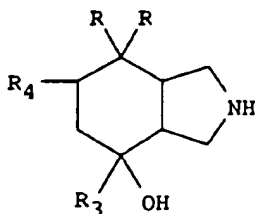
sous ses formes (R) ou (S) sur la chaîne  $-CHR_1R_2$ , ou sous forme du mélange de plusieurs de ces formes, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

2 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que le symbole  $R_1$  est un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé choisi parmi thiényl, furyl, pyridyl, dithiényl, indolyl, isoindolyl, benzothiényl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, ou naphthyridinyl.

3 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide ou un dérivé réactif de l'acide de formule générale :

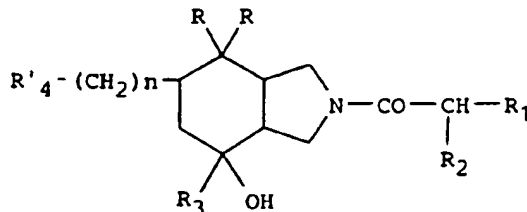


5 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :



dans laquelle les symboles  $R$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1, puis, lorsque  $R_4$  est un radical azidoalcoyle, transforme éventuellement ce radical en un radical cyanoaminoalcoyle, et/ou élimine le cas échéant le/les radical(aux) protecteur(s), sépare éventuellement les stéréoisomères, et/ou transforme le produit obtenu en un sel, lorsqu'ils existent.

4 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un cyanure alcalin, l'azoture de sodium ou un halogénure alcalin sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :

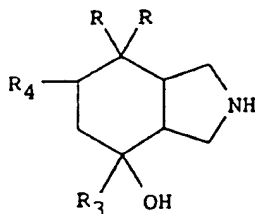


dans laquelle les symboles  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont définis comme dans la revendication 1,  $R'_4$  représente un radical sulfonyloxy et  $n$  représente 1 ou 2, pour obtenir le dérivé selon la revendication 1 pour lequel  $R_4$  est respectivement cyanoalcoyle, azidoalcoyle ou



halogénoalcoyle, puis transforme éventuellement le produit obtenu pour lequel  $R_4$  est azidoalcoyle en un produit selon la revendication 1 pour lequel  $R_4$  est cyanoaminoalcoyle, ou bien éventuellement transforme le produit obtenu pour lequel  $R_4$  est halogénoalcoyle en un produit selon la revendication 1 pour lequel  $R_4$  est cyanoalcoyle ou azidoalcoyle et/ou sépare éventuellement les stéréoisomères, et/ou transforme le produit obtenu en un sel, lorsqu'ils existent.

5 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



10

dans laquelle les symboles  $R$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1, sous forme racémique, sous ses formes stéréoisomères, ou à l'état de mélange de plusieurs de ces formes, ainsi que ses sels.

15 6 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

20 7 - Association d'au moins un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 avec au moins un antagoniste des récepteurs NK2.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01577

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/44 A61K31/40 C07D409/06 C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 October 1993 cited in the application see claims	1,5,6
P,A	WO,A,95 04040 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 9 February 1995 see claims	1,5,6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1996

Date of mailing of the international search report

2.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01577

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93
		CZ-A- 9402482	15-11-95
		EP-A- 0635003	25-01-95
		FI-A- 944729	07-10-94
		HU-A- 71354	28-11-95
		JP-T- 7505410	15-06-95
		NO-A- 943692	03-10-94
		NZ-A- 251730	28-08-95
		SK-A- 122094	10-05-95
		US-A- 5484804	16-01-96
		ZA-A- 9302527	08-11-93
WO-A-9504040	09-02-95	FR-A- 2709752	17-03-95
		FR-A- 2710913	14-04-95
		AU-B- 7386594	28-02-95
		NO-A- 960365	29-01-96
		ZA-A- 9405256	27-02-95

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der 'e Internationale No  
PCT/FR 95/01577

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D209/44 A61K31/40 C07D409/06 C07D401/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 Octobre 1993 cité dans la demande voir revendications	1,5,6
P,A	WO,A,95 04040 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 9 Février 1995 voir revendications	1,5,6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Mars 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

2.04.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 95/01577

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93
		CZ-A- 9402482	15-11-95
		EP-A- 0635003	25-01-95
		FI-A- 944729	07-10-94
		HU-A- 71354	28-11-95
		JP-T- 7505410	15-06-95
		NO-A- 943692	03-10-94
		NZ-A- 251730	28-08-95
		SK-A- 122094	10-05-95
		US-A- 5484804	16-01-96
		ZA-A- 9302527	08-11-93
		-----	
WO-A-9504040	09-02-95	FR-A- 2709752	17-03-95
		FR-A- 2710913	14-04-95
		AU-B- 7386594	28-02-95
		NO-A- 960365	29-01-96
		ZA-A- 9405256	27-02-95
		-----	